Cuarta Edición

# Psicofarmacología Esencial de Stahl

## Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas

Edición Especial para alumnos de la UNED

Stephen M. Stahl

Capítulo

# 4 Psicosis y esquizofrenia


**Dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia** 79
Descripción clínica de la psicosis 79
La esquizofrenia es algo más que una psicosis 80
Más allá de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia 83
Los síntomas de la esquizofrenia no son necesariamente exclusivos de la esquizofrenia 85
Circuitos cerebrales y dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia 85
**Neurotransmisores y circuitos en la esquizofrenia** 86
Dopamina 86
Glutamato 96
**Neurodesarrollo y genética en la esquizofrenia** 114
**Neuroimagen de los circuitos en la esquizofrenia** 120
Imagen de la genética y la epistasis 126
**Resumen** 128


Resulta complicado definir el término psicosis y con frecuencia se usa de manera incorrecta, no solo en los medios de comunicación, sino desafortunadamente también entre los profesionales de la salud mental. El concepto de psicosis está rodeado de estigma y miedo, y a veces incluso se llega a utilizar el término peyorativo "loco" para psicosis. Este capítulo no pretende enumerar los criterios diagnósticos de cada uno de los trastornos mentales en los que la psicosis es la característica definitoria o una característica asociada. Se recomienda al lector acudir a los textos habituales de referencia como el DSM (*Manual Diagnóstico y Estadístico*) de la Asociación Americana de Psiquiatría y la CIE (*Clasificación Internacional de Enfermedades*) para obtener esta información. Aunque aquí nos centramos en la esquizofrenia, también trataremos la psicosis como síndrome asociado a una gran variedad de enfermedades, todas susceptibles de ser tratadas con fármacos antipsicóticos.

## Dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia

### Descripción clínica de la psicosis

La psicosis es un síndrome –una mezcla de síntomas– que puede estar asociado a diferentes trastornos psiquiátricos, pero sin considerarse un trastorno específico por sí mismo en las clasificaciones actuales como el DSM o la CIE. Como mínimo, la psicosis implica la presencia de delirios y alucinaciones. Generalmente también conlleva síntomas como la desorganización del discurso, conducta desorganizada y distorsiones evidentes de la realidad.

Además, la psicosis puede ser considerada como un grupo de síntomas en los que la capacidad mental, la respuesta afectiva y la capacidad para reconocer la realidad, comunicarse y relacionarse con otros están limitadas. Los trastornos psicóticos tienen síntomas psicóticos como características clave, pero hay otros trastornos en los que los síntomas psicóticos pueden estar presentes sin ser imprescindibles para el diagnóstico.

Los **trastornos en los que se requiere la presencia de psicosis** como característica principal para la definición del diagnóstico incluyen esquizofrenia, trastorno psicótico inducido por sustancias (por ej., por drogas), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastornos psicóticos debidos a una enfermedad médica general (Tabla 4-1). Los **trastornos que pueden o no cursar con síntomas psicóticos** como **características asociadas** incluyen manía, depresión y diversos trastornos cognitivos como la demencia de Alzheimer (Tabla 4-2).

La propia psicosis puede ser paranoide, desorganizada/excitada o depresiva. Las distorsiones perceptivas y las alteraciones psicomotoras pueden estar asociadas a cualquier tipo de psicosis. Las *distorsiones perceptivas* incluyen escuchar voces alucinatorias, escuchar voces que acusen, culpen o amenacen con castigo; ver visiones; referir alucinaciones táctiles, gustativas u olfativas; o afirmar

**Tabla 4-1** Trastornos en los que la psicosis es la característica definitoria

| |
|---|
| Esquizofrenia |
| Trastornos psicóticos inducidos por sustancias |
| Trastorno esquizofreniforme |
| Trastorno esquizoafectivo |
| Trastorno delirante |
| Trastorno psicótico breve |
| Trastorno psicótico compartido |
| Trastorno psicótico debido a enfermedad médica general |

**Tabla 4-2** Trastornos en los que la psicosis es una característica asociada

| |
|---|
| Manía |
| Depresión |
| Trastornos cognitivos |
| Demencia de Alzheimer |

que las cosas y personas conocidas parecen cambiadas. Las *alteraciones psicomotoras* pueden consistir en posturas peculiares, rígidas; signos claros de tensión; muecas inapropiadas; gestos repetitivos peculiares; hablar, murmurar o farfullar para sí mismo; o mirar alrededor como si se estuviese escuchando voces.

En la **psicosis paranoide**, el paciente puede presentar proyecciones paranoides, una actitud beligerante y hostil o grandiosa y expansiva. Las *proyecciones paranoides* incluyen preocupación por creencias delirantes; estar convencido de que la gente habla de uno; creer que uno está siendo objeto de persecución o conspiración; o creer que la gente o fuerzas externas pueden controlar las acciones propias. La actitud *beligerante hostil* consiste en la expresión verbal de sentimientos de hostilidad; expresión de una actitud de desdén; manifestación de hostilidad o actitud hosca; irritabilidad, con tendencia a culpar a otros de los problemas; expresión de resentimiento, quejas y búsqueda de responsabilidad en el otro, así como la expresión de desconfianza/sospecha. La *grandiosidad expansiva* consiste en la exhibición de una actitud de superioridad; la escucha de voces de halago o alabanza; creencia de posesión de poderes inusuales o de ser una personalidad reconocida o tener una misión divina.

En la **psicosis desorganizada/excitada**, hay desorganización conceptual, desorientación y excitación. La *desorganización conceptual* se caracteriza por dar respuestas que son irrelevantes o incoherentes, por la pérdida del hilo argumental, el empleo de neologismos o la repetición de ciertas frases o palabras. La *desorientación* es no saber dónde uno está, la estación del año, el año del calendario o la propia edad. La *excitación* es expresar sentimientos sin restricción alguna; se puede manifestar por un discurso acelerado, la exhibición de un estado anímico elevado o una actitud de superioridad; mediante la dramatización de los síntomas que presenta uno mismo; con un discurso en tono elevado o vociferante; mediante la exhibición de inquietud o intranquilidad y por un discurso excesivo.

La **psicosis depresiva** se caracteriza por retraso psicomotor, apatía y por la presencia de autocastigo con ansiedad y culpa. El *retraso psicomotor* y la *apatía* se manifiestan por enlentecimiento del discurso, indiferencia acerca del futuro de uno mismo, hipomimia, enlentecimiento de los movimientos, deficiencias de la memoria reciente, bloqueos del discurso, apatía hacia uno mismo o los problemas propios, aspecto desaliñado; discurso en tono bajo o susurrante y falta de contestación a preguntas. El *autocastigo ansioso y culpa* consiste en la tendencia a culparse o condenarse a uno mismo, presentar ansiedad ante temas concretos, expectación aprensiva de eventos futuros, actitud de menosprecio de uno mismo manifestada como humor depresivo, expresión de culpa o remordimientos, preocupación por ideas de suicidio, ideas no deseadas o miedos específicos y sentimientos de insignificancia o pecaminosos.

Esta exposición de agrupaciones de síntomas psicóticos no constituye los criterios diagnósticos para ningún trastorno psicótico. Es tan solo una descripción de varios tipos de síntomas que se pueden presentar en la psicosis para dar al lector una visión global de la naturaleza de las alteraciones del comportamiento asociadas a varios tipos de trastornos psicóticos.

## La esquizofrenia es algo más que una psicosis

Aunque la esquizofrenia es el trastorno psicótico más común y mejor conocido, no es sinónimo de psicosis, sino una de las muchas causas de psicosis. La esquizofrenia afecta a un 1% de la población, y en Estados Unidos hay unos 300.000 episodios esquizofrénicos agudos al año. Entre un 25% y un 50% de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidarse, y un 10% finalmente lo consigue; lo que contribuye a una tasa de mortalidad ocho veces más alta que la de la población general. La esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia es 20-30 años menor que la de la población general, no solo debido al suicidio, sino concretamente por enfermedad cardiovascular prematura. La mortalidad acelerada por

enfermedad cardiovascular prematura en pacientes esquizofrénicos se deriva no solo de factores genéticos y de estilo de vida, como tabaquismo, dietas poco saludables y falta de ejercicio que da lugar a obesidad y diabetes, sino –muy a nuestro pesar – del propio tratamiento con algunos antipsicóticos que provocan un aumento de la incidencia de obesidad y diabetes, y por tanto también de los riesgos cardiacos. En Estados Unidos cerca de un 20% de los fondos de la seguridad social se emplean en el cuidado del paciente esquizofrénico. Se estima que los costes directos e indirectos de la esquizofrenia en Estados Unidos alcanzan varias decenas de miles de millones de dólares anuales.

La esquizofrenia, por definición, es un trastorno que debe durar al menos seis meses o más, incluyendo por lo menos un mes con delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Generalmente, los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en síntomas positivos y negativos (Figura 4-1). Los **síntomas positivos** se enumeran en la Tabla 4-3. A menudo se ha enfatizado en estos síntomas de la esquizofrenia en la medida en que pueden resultar más llamativos, pueden aflorar bruscamente cuando un paciente se descompensa con un episodio psicótico (frecuentemente se dice que se ha producido una "ruptura" psicótica, ya que suele conllevar una ruptura con la realidad) y son síntomas que responden con más eficacia a los tratamientos antipsicóticos. Los *delirios* son un tipo de síntomas positivos; habitualmente conllevan errores en la interpretación de percepciones o experiencias. El contenido delirante más frecuente en la esquizofrenia es el de tipo persecutorio, pero pueden existir otras variedades temáticas, incluidas la referencial (es decir, es pensar erróneamente que algo hace referencia a uno mismo), somática, religiosa o grandiosa. Las *alucinaciones* son también un tipo de síntoma positivo (Tabla 4-3) y pueden producirse en cualquier canal sensorial (es decir, en el auditivo, visual, olfativo, gustativo o táctil), aunque las alucinaciones auditivas son, con mucho, las más frecuentes y características de la esquizofrenia. Los síntomas positivos generalmente reflejan un *exceso* de una función normal y, además de delirios y alucinaciones, puede incluir distorsiones o exageraciones del lenguaje y de la comunicación (desorganización del discurso) así como del comportamiento (extremadamente desorganizado, catatónico o agitado). Los síntomas positivos son bien conocidos porque resultan dramáticos, suelen ser el motivo para llevar a un paciente a atención médica profesional y también dan lugar a intervenciones legales; además, son el objetivo principal de los tratamientos farmacológicos antipsicóticos.

Los **síntomas negativos** se enumeran en las Tablas 4-4 y 4-5. Clásicamente, se distinguen cinco tipos de sínto-

**Tabla 4-3** Síntomas positivos de la psicosis y la esquizofrenia

| |
|---|
| Delirios |
| Alucinaciones |
| Distorsiones o exageraciones del lenguaje y de la comunicación |
| Discurso desorganizado |
| Comportamiento desorganizado |
| Comportamiento catatónico |
| Agitación |

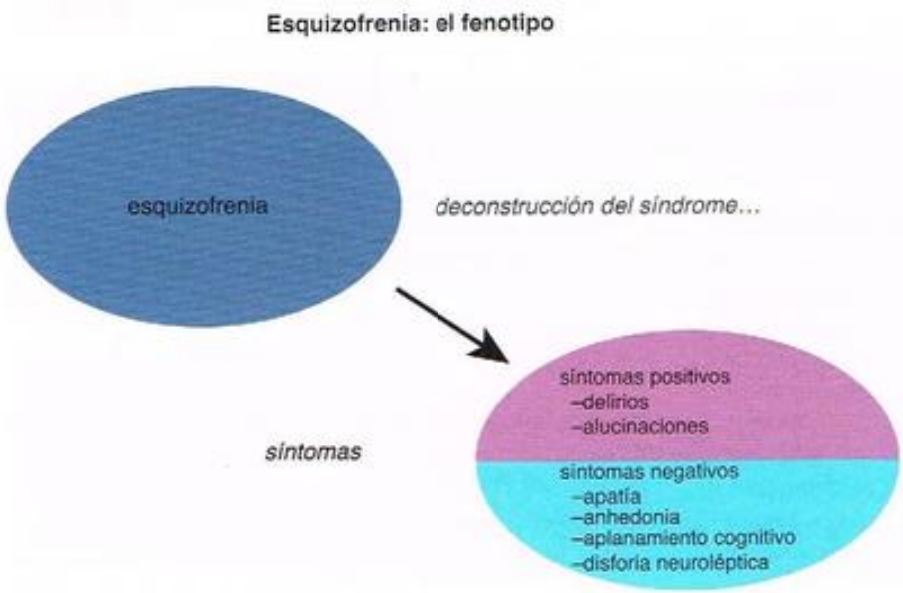



**Figura 4-1. Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.** El síndrome de la esquizofrenia consiste en una mezcla de síntomas que normalmente se dividen en dos categorías mayores: positivos y negativos. Síntomas positivos, como los delirios y las alucinaciones, que reflejan el desarrollo de los síntomas de psicosis y que pueden llegar a ser tan dramáticos como para dar lugar a una pérdida de contacto con la realidad. Los síntomas negativos reflejan una pérdida de funciones y sentimientos normales, como la pérdida de interés en las cosas o la incapacidad de experimentar placer.

mas negativos, y todos comienzan con la letra "A" (Tabla 4-5):

- *Alogia*: disfunción de la comunicación; restricción en la fluidez y productividad del pensamiento y del discurso.
- *Afecto aplanado o embotado*: restricción en el rango e intensidad de la expresión emocional.
- *Aislamiento social*: reducción del impulso social e interactivo.
- *Anhedonia*: reducción de la habilidad para experimentar placer.
- *Abulia*: reducción del deseo, motivación o persistencia; restricciones en la iniciación de conductas orientadas a un objetivo.

**Tabla 4-4** Síntomas negativos de la esquizofrenia

| |
|---|
| Afecto aplanado |
| Retraimiento afectivo |
| Dificultad para las relaciones |
| Pasividad |
| Retraimiento social apático |
| Dificultades en el pensamiento abstracto |
| Falta de espontaneidad |
| Pensamiento estereotipado |
| Alogia: restricción de la fluidez y productividad del pensamiento y del discurso |
| Abulia: restricción en la iniciación de conductas dirigidas a un objetivo |
| Anhedonia: incapacidad para experimentar placer |
| Incapacidad para mantener la atención |

Los síntomas negativos en la esquizofrenia, como la existencia de afecto aplanado, de retraimiento afectivo, una pobre capacidad de empatía, actitud pasiva, tendencia al aislamiento social, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado y carencia de espontaneidad, son considerados habitualmente como una limitación de funciones normales y suelen estar asociados a hospitalizaciones prolongadas y pobre funcionamiento social. Aunque esta reducción de las funciones normales puede no ser tan llamativa como los síntomas positivos, es interesante apreciar que los síntomas negativos de la esquizofrenia son los que determinan en última instancia si un paciente va a presentar una buena o mala evolución. Evidentemente, cuando los síntomas positivos están fuera de control, los pacientes presentarán una disrupción en su capacidad para relacionarse con otras personas, pero será el grado de síntomas negativos el que determine a largo plazo si pueden vivir independientemente, mantener relaciones sociales estables o reincorporarse a la vida laboral.

Aunque se pueden emplear escalas formales para la medición de síntomas negativos en estudios de investigación, en la práctica clínica puede ser más útil identificar y monitorizar los síntomas negativos rápidamente mediante simple observación (Figura 4-2) o mediante preguntas simples (Figura 4-3). Los síntomas negativos en la esquizofrenia pueden ser primarios o secundarios. Los síntomas negativos no solo son parte del síndrome de la esquizofrenia –también pueden constituir un pródromo que comienza con síntomas subsindrómicos que no cumplen criterios diagnósticos de esquizofrenia y que ocurren antes del inicio del síndrome completo. Los síntomas negativos prodrómicos son importantes para detectar y monitorizar a tiempo pacientes de alto riesgo e iniciar el tratamiento al primer sig-

**Tabla 4-5** ¿Qué son los síntomas negativos?

| Área | Término descriptivo | Traducción |
|---|---|---|
| Disfunción de la comunicación | Alogia | Pobreza de discurso; ej., habla poco, emplea pocas palabras |
| Disfunción del afecto | Afecto aplanado | Rango de emociones reducido (percepción, experiencia y expresión); ej., sentirse adormecido o vacío, recordar pocas experiencias emocionales malas o buenas |
| Disfunción de la socialización | Aislamiento social | Disminución del impulso social y de las interacciones; ej., poco interés sexual, pocos amigos, poco interés en pasar tiempo (o pasar poco tiempo) con amigos |
| Disfunción de la capacidad para experimentar placer | Anhedonia | Capacidad reducida para experimentar placer; ej., encuentra aficiones o intereses previos poco placenteros |
| Disfunción en la motivación | Abulia | Reducción del deseo, motivación, persistencia; ej., capacidad reducida para emprender y completar las tareas diarias; puede ir acompañada de mala higiene personal |

**Síntomas negativos principales identificados exclusivamente mediante observación**

A **Discurso reducido:** El paciente tiene restringido cuantitativamente su discurso, emplea pocas palabras y respuestas no verbales. Puede además presentar un contenido de discuso empobrecido, con palabras que expresan poco significado*

B **Aspecto descuidado:** El paciente tiene poca higiene, las ropas están sucias o manchadas, o el sujeto tiene mal olor*

C **Contacto ocular limitado:** El paciente raramente busca el contacto ocular con el entrevistador*

*Los síntomas se describen para los pacientes situados en el extremo más grave del espectro

**Figura 4-2. Síntomas negativos identificados por la observación.** Algunos síntomas negativos de la esquizofrenia –tales como un discurso reducido, aspecto descuidado y la evitación del contacto ocular– pueden identificarse exclusivamente mediante la observación del paciente.

**Síntomas negativos clave identificados a partir de cuestionario**

A **Respuesta emocional reducida:** El paciente exhibe pocas emociones o cambios en la expresión facial; cuando se le interroga, puede referir pocas situaciones de experiencias emocionales*

B **Reducción en el interés:** Reducción en el interés por aficiones; poco o nada estimula el interés del paciente; proyectos vitales limitados o incapacidad para conseguirlos*

C **Impulso social reducido:** El paciente tiene un deseo para iniciar contactos sociales reducido y tiene pocos o ningún amigo o relaciones cercanas*

*Los síntomas se describen para los pacientes situados en el extremo más grave del espectro

**Figura 4-3. Síntomas negativos identificados mediante preguntas.** Otros síntomas negativos de la esquizofrenia pueden identificarse mediante simples pregustas. Por ejemplo, un cuestionario breve puede revelar el grado de respuesta afectiva, el nivel de interés en aficiones o en la consecución de metas, y el deseo de iniciar y mantener contactos sociales.

no de psicosis. Los síntomas negativos pueden, además, persistir entre los episodios psicóticos una vez que la esquizofrenia ha comenzado y limitan el funcionamiento social y ocupacional en ausencia de síntomas positivos.

Aunque los actuales antipsicóticos tienen un efecto muy limitado para tratar los síntomas negativos, las intervenciones psicosociales junto a los antipsicóticos pueden ser útiles en la reducción de los síntomas negativos. Incluso la posibilidad de instaurar tratamiento para los síntomas negativos en la fase prodrómica de la esquizofrenia puede retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad, pero esto es todavía materia de investigación.

## Más allá de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia

Aunque no se reconoce formalmente como parte de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, numerosos estudios subcategorizan los síntomas de la enfermedad en cinco dimensiones: no solo síntomas positivos y negativos, sino además síntomas cognitivos, síntomas agresivos y síntomas afectivos (Figura 4-4). Esta es quizá una manera más complicada y sofisticada de definir los síntomas de la esquizofrenia.

Los síntomas de agresividad como la hostilidad, los comportamientos verbales abusivos y la violencia explícita pueden ocurrir como reflejo de la presencia de síntomas

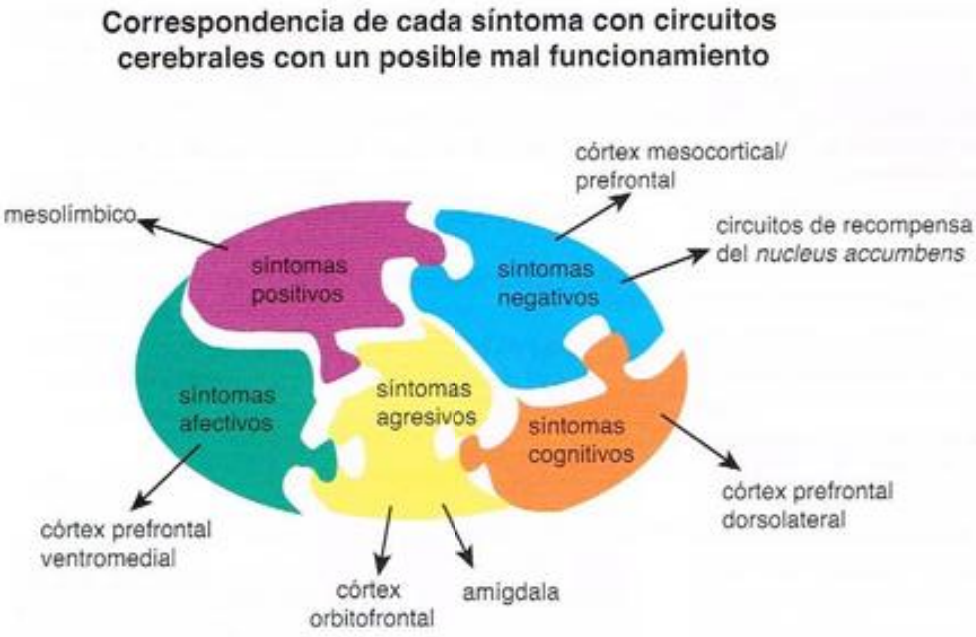



**Figura 4-4. Localización de los campos sintomáticos.** Se cree que los diferentes campos sintomáticos de la esquizofrenia están regulados por regiones cerebrales únicas. Así, en teoría, los síntomas positivos de la esquizofrenia se originan en una disfunción de los circuitos mesocorticales y también podrían implicar regiones mesolímbicas como el *nucleus accumbens*, que es parte del circuito de recompensa del cerebro y juega un importante papel en la motivación. El *nucleus accumbens* también podría intervenir en el mayor índice de uso y abuso de sustancias observado en pacientes con esquizofrenia. Los síntomas afectivos están relacionados con el córtex prefrontal ventromedial, mientras que los síntomas agresivos (relacionados con el control de impulsos) se asocian con un procesamiento anormal de la información en el córtex orbitofrontal y la amígdala; los síntomas cognitivos se asocian con problemas en el procesamiento de la información en el córtex prefrontal dorsolateral. Aunque hay solapamiento de funciones entre las diferentes regiones cerebrales, la comprensión de qué regiones pueden desarrollar una función específica de forma predominante puede permitir un tratamiento más específico para cada perfil sintomático de cada paciente particular con esquizofrenia.

positivos, como delirios y alucinaciones y pueden confundirse con síntomas positivos. Las intervenciones conductuales pueden ser especialmente útiles en la prevención de violencia ligada a una pobre impulsividad mediante la reducción de las provocaciones del propio entorno. Algunos antipsicóticos como la clozapina, o dosis muy altas de los antipsicóticos estándar, o incluso el uso de dos antipsicóticos simultáneamente, también pueden ser útiles para tratar los síntomas de agresividad y violencia en algunos pacientes.

A veces, puede ser difícil delimitar exactamente en qué medida los síntomas proceden de una disfunción cognitiva formal o se derivan, en cambio, de una disfunción afectiva o de los síntomas negativos, pero la investigación está intentando localizar las áreas específicas de disfunción cerebral para cada campo sintomático en esquizofrenia con la esperanza de poder desarrollar mejores tratamientos para los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia, que frecuentemente no se tienen en cuenta. En concreto, se están desarrollando baterías de evaluación neuropsicológica para cuantificar los síntomas cognitivos y así detectar la mejoría de los mismos tras el tratamiento con novedosos psicotrópicos que en la actualidad están en fase de ensayo. Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia son la limitación de la atención y la limitación para el procesamiento de información, manifestado como alteraciones de la fluidez verbal (capacidad para producir lenguaje espontáneo), dificultades en el aprendizaje de series (de una lista de elementos o de una secuencia de eventos) y limitación en la función ejecutiva (problemas que requieren fijar la atención de una manera mantenida, concentración, priorización y modulación del comportamiento en función de normas sociales).

Las alteraciones cognitivas más relevantes se enumeran en la Tabla 4-6. No se incluyen síntomas de demencia y de alteraciones de la memoria más características de la enfermedad de Alzheimer, sino que los síntomas cognitivos de la esquizofrenia se centran sobre todo en la "disfunción ejecutiva", como dificultades en la representación y mantenimiento de los objetivos, distribución de los recursos de atención, evaluación y monitorización del rendimiento y utilización de estas capacidades en la resolución de problemas. Es importante reconocer y monitorizar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia porque por sí mismos están fuertemente correlacionados con la verdadera funcionalidad en el mundo real, incluso más que los síntomas negativos.

**Tabla 4-6** Síntomas cognitivos de la esquizofrenia

| |
|---|
| Dificultad en la representación y mantenimiento de los objetivos |
| Dificultad en la distribución de los recursos de la atención |
| Problemas para focalizar la atención |
| Problemas para mantener la atención |
| Dificultad en la evaluación de funciones |
| Dificultad en la monitorización del rendimiento |
| Dificultad en la asignación de prioridades |
| Dificultad en la modulación del comportamiento en función de las normas sociales |
| Problemas para el aprendizaje de series |
| Déficit de fluidez verbal |
| Dificultad en la resolución de problemas |

## Los síntomas de la esquizofrenia no son necesariamente exclusivos de la esquizofrenia

Es importante tener en cuenta que otras enfermedades además de la esquizofrenia pueden compartir algunas de las cinco dimensiones sintomáticas descritas aquí para la esquizofrenia y representadas en la figura 4-4. Así, algunos de los trastornos además de la esquizofrenia que cursan con *síntomas positivos* son el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo, la depresión psicótica, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias orgánicas, los trastornos psicóticos de la infancia, las psicosis inducidas por sustancias, y otras. Los *síntomas negativos* también pueden presentarse en otros trastornos y pueden solaparse con síntomas cognitivos y afectivos. Sin embargo, como estado primario deficitario, los síntomas negativos son bastante exclusivos de la esquizofrenia. Ciertamente, la esquizofrenia no es el único trastorno con *síntomas cognitivos*. El autismo, la demencia posictus (vascular o multiinfarto), la enfermedad de Alzheimer y otras muchas demencias orgánicas (demencia por cuerpos de Lewy/parkinsoniana), demencia frontotemporal/de Pick, etc.) también pueden estar asociadas a disfunciones cognitivas similares a las observadas en la esquizofrenia.

Los *síntomas afectivos* están frecuentemente relacionados con la esquizofrenia, pero esto no significa necesariamente que cumplan los criterios de diagnóstico para una ansiedad comórbida o un trastorno afectivo. Sin embargo, el humor deprimido, el humor ansioso, la cumpla, la tensión, la irritabilidad y la preocupación acompañan frecuentemente a la esquizofrenia. Estos distintos síntomas también son características prominentes de trastorno depresivo mayor, depresión psicótica, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencias orgánicas, trastornos psicóticos infantiles y casos de depresión resistentes al tratamiento, trastorno bipolar y esquizofrenia entre otros. Finalmente, la *hostilidad y los síntomas agresivos* se presentan en numerosos trastornos, especialmente en aquellos que conllevan problemas de control de impulsos. Los síntomas incluyen hostilidad explícita, tanto verbal como de abuso físico o incluso agresiones; comportamientos de autolesión, incluyendo el suicidio; también incendios provocados u otros daños a la propiedad. Otros tipos de impulsividad, como la conducta sexual inapropiada, también se encuentran dentro de la categoría de síntomas. Estos mismos síntomas están con frecuencia asociados al trastorno bipolar, las psicosis infantiles, el trastorno límite de la personalidad, el trastorno de personalidad antisocial, el abuso de sustancias, el Alzheimer y otras demencias, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos conductuales de la infancia y otros muchos.

## Circuitos cerebrales y dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia

Como en otros trastornos psiquiátricos, se han intentado relacionar los diferentes síntomas de la esquizofrenia con regiones cerebrales específicas (Figura 4-4). Concretamente, los síntomas positivos de la esquizofrenia se han relacionado durante mucho tiempo con el mal funcionamiento de los circuitos mesolímbicos, involucrando especialmente al *nucleus accumbens*. El *nucleus accumbens* se considera parte del circuito cerebral de recompensa, por lo que no es sorprendente que en la esquizofrenia haya problemas de recompensa y motivación –síntomas que se pueden solapar con los síntomas negativos y conducen al consumo de tabaco, drogas y alcohol– que puedan estar relacionados con esta área del cerebro también. El córtex prefrontal se considera un centro clave en el nexo de los circuitos cerebrales con mal funcionamiento responsables de cada uno de los restantes síntomas de esquizofrenia: así, se relaciona al córtex prefrontal ventromedial y mesocortical con los síntomas negativos y afectivos, al córtex prefrontal dorsolateral con los síntomas cognitivos y al córtex orbitofrontal y sus conexiones con la amígdala con la agresividad y los síntomas impulsivos (Figura 4-4).

Este modelo es obviamente simplista y reduccionista, porque cada área del cerebro tiene varias funciones y cada función se distribuye en más de un área cerebral. En cualquier caso, la atribución de dimensiones sintomáticas específicas a áreas cerebrales únicas no solo es de ayuda en las investigaciones sino que tiene un valor tanto heurístico como clínico. Concretamente, cada paciente tiene

unos síntomas únicos y una respuesta específica a la medicación. Con el objetivo de optimizar y de individualizar el tratamiento, puede ser útil considerar qué síntomas específicos de un paciente concreto se están expresando y por tanto qué áreas del cerebro del paciente están teóricamente funcionando mal (Figura 4-4). Cada área cerebral tiene neurotransmisores, receptores, enzimas y genes reguladores característicos, con cierto solapamiento entre unas y otras, pero también con peculiaridades únicas en cada región; conocer esto puede ser de ayuda al clínico a la hora de elegir las medicaciones y monitorizar la efectividad del tratamiento.

# Neurotransmisores y circuitos en la esquizofrenia

## Dopamina

La hipótesis principal de la esquizofrenia se basa en el neurotransmisor dopamina. Para comprender el papel potencial de la dopamina en la esquizofrenia, repasaremos primero cómo se sintetiza, cómo se metaboliza y cómo se regula la dopamina, y también el papel de los receptores de dopamina y la localización en el cerebro de las principales vías dopaminérgicas.

### Neuronas dopaminérgicas

Las neuronas dopaminérgicas utilizan la dopamina (DA) como neurotransmisor. Esta es sintetizada en los terminales nerviosos dopaminérgicos a partir del aminoácido tirosina, que es absorbido en la neurona desde el espacio extracelular y desde el torrente sanguíneo mediante una bomba de tirosina, o transportador (Figura 4-5). La tirosina es convertida en DA primero por la enzima tirosina hidroxilasa (TOH), que limita el caudal, y después por la enzima DOPA decarboxilasa (DDC) (Figura 4-5). La DA es entonces transportada al interior de las vesículas sinápticas por un transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y almacenada allí hasta que es usada en la neurotransmisión.

La neurona dopaminérgica tiene un transportador presináptico (bomba de recaptación) denominado DAT, que es específico para la DA y que finaliza la acción sináptica de la DA devolviéndola al terminal nervioso presináptico; allí, es realmacenado en las vesículas sinápticas para su reutilización en otra neurotransmisión (Figura 4-6). Los DATs no se encuentran en alta densidad en los terminales axónicos de todas las neuronas dopaminérgicas. Por ejemplo, en el córtex prefrontal, los DATs son relativamente escasos, y la DA es inactivada por otros mecanismos. El exceso de DA que escapa al almacenamiento en las vesículas sinápticas puede ser destruido dentro de la neurona mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO)

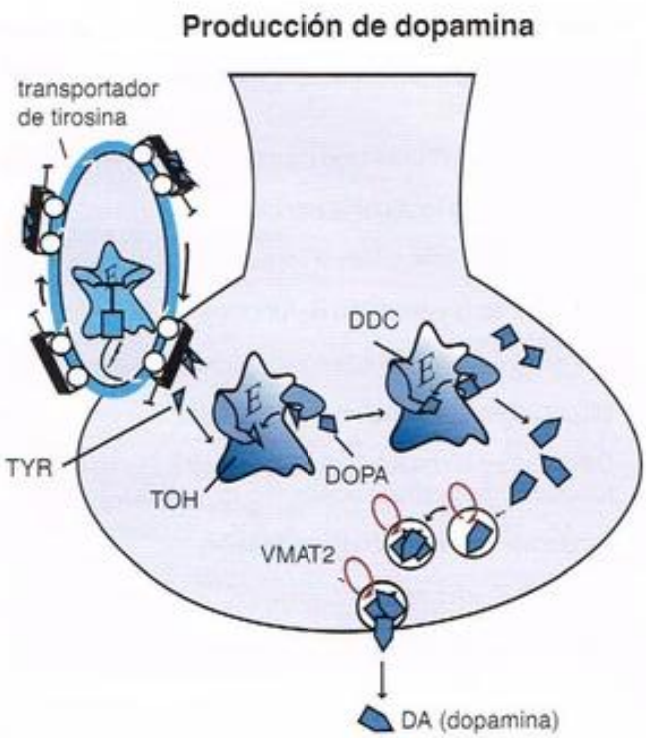



**Figura 4-5. Síntesis de la dopamina.** La tirosina (TYR), un precursor de la dopamina, es transportada al interior de los terminales nerviosos dopaminérgicos, vía transportador de tirosina, y convertida en DOPA, mediante la enzima tirosina hidroxilasa (TOH). La DOPA entonces es convertida en dopamina (DA) mediante la enzima DOPA decarboxilasa (DDC). Después de la síntesis, la dopamina es almacenada en vesículas sinápticas gracias al transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y allí permanece hasta que es liberada en la sinapsis durante la neurotransmisión.

A o B o fuera de la neurona por la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (Figura 4-6). La DA que se difunde fuera de la sinapsis puede ser transportada por los transportadores de noradrenalina (NETs) como un "falso" sustrato, poniendo así fin a la acción de la DA.

Los receptores de dopamina además regulan la neurotransmisión dopaminérgica (Figura 4-7). El transportador de DA (DAT) y el transportador vesicular VMAT2 son ambos tipos de receptores. Existe toda una batería de receptores dopaminérgicos adicionales, incluidos al menos cinco subtipos farmacológicos y varias isoformas moleculares más. Quizá el receptor de dopamina más extensamente investigado sea el receptor de dopamina 2 ($D_2$), ya que es estimulado por los agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y bloqueado por los antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia. Como se comentará en el Capítulo 5 sobre antipsicóticos, los receptores 1, 2, 3 y 4 son todos bloqueados por algunos antipsicóticos atípicos, pero no está claro qué papel se les

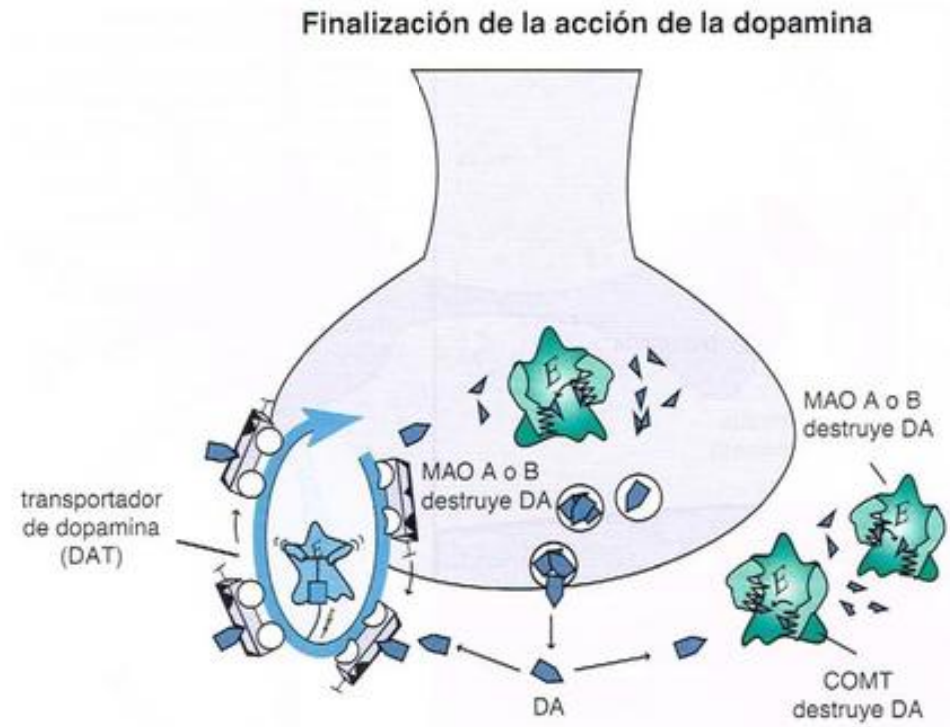



**Figura 4-6. Finalización de la acción de la dopamina.** La acción de la dopamina puede ser finalizada a través de múltiples mecanismos. La dopamina puede ser transportada fuera de la hendidura sináptica al interior de la presinapsis por medio del transportador de dopamina (DAT), donde puede ser realmacenada para un futuro uso. Alternativamente, la dopamina puede ser destruida en el espacio extracelular por la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Otras enzimas que pueden destruir la dopamina son la monoaminoxidasa A (MAO-A) y la monoaminoxidasa (MAO-B), que están presentes en la mitocondria dentro de la neurona presináptica y en otras células como las de la glía.

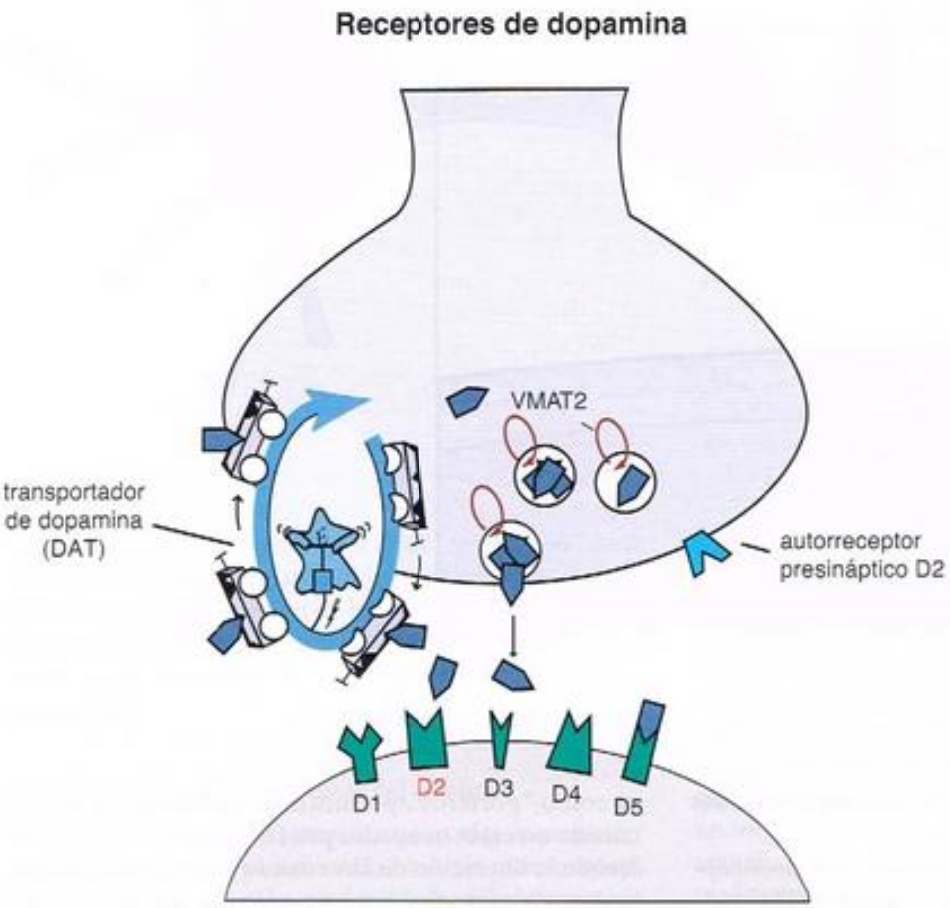



**Figura 4-7. Receptores de dopamina.** Aquí se muestran receptores de dopamina que regulan su neurotransmisión. El transportador de dopamina (DAT) se encuentra en la presinapsis y es responsable de eliminar el exceso de dopamina en la sinapsis. El transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) bombea dopamina al interior de las vesículas sinápticas para futuras neurotransmisiones. Hay, además, un receptor de dopamina del subtipo 2 en la presinapsis que funciona como autorreceptor, regulando la liberación de dopamina de la neurona presináptica. También hay varios tipos de receptores postsinápticos. Estos incluyen los receptores de dopamina de los subtipos 1, 2, 3, 4 y 5. Las funciones del receptor de dopamina-2 son las mejor estudiadas, porque es la zona principal de unión de prácticamente todos los agentes antipsicóticos así como de los agonistas dopaminérgicos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

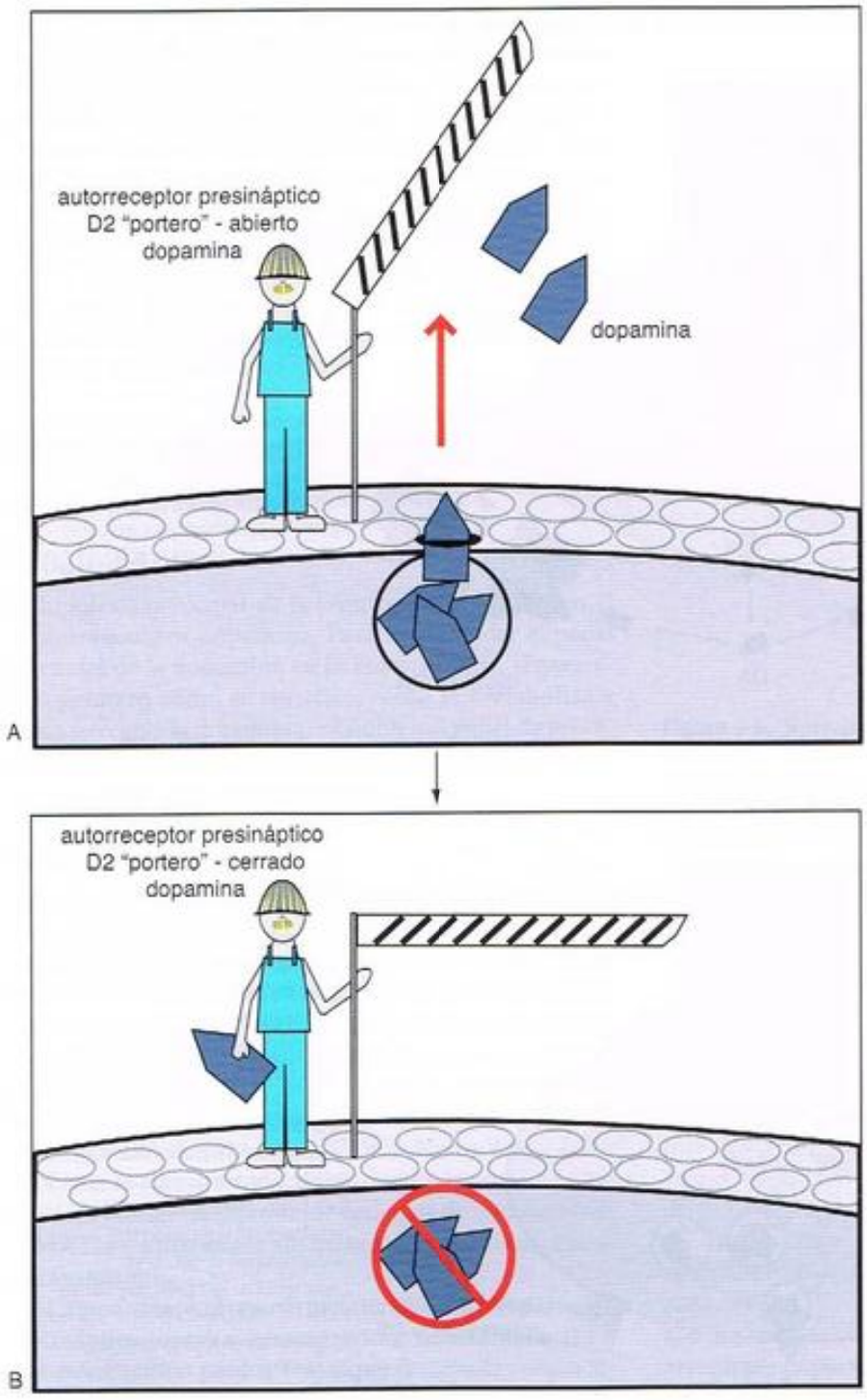



**Figura 4-8. Autorreceptores presinápticos de dopamina 2 ($D_2$).** Los autorreceptores presinápticos $D_2$ son como "porteros" de la dopamina. Es decir, cuando el receptor de la portería no está ligado a dopamina (no hay dopamina en la mano del portero), abren la barrera molecular, permitiendo la liberación de dopamina (A). Sin embargo, cuando la dopamina se une al receptor portero (ahora el portero tiene dopamina en la mano), cierran la barrera molecular e impiden la liberación de dopamina (B).

puede atribuir a los receptores 1, 3 y 4 en las propiedades clínicas de estos fármacos.

Los receptores de dopamina 2 pueden ser presinápticos, donde funcionan como autorreceptores (Figura 4-7). Los receptores D2 presinápticos actúan de esta manera como "porteros", permitiendo la liberación de DA cuando no están ocupados por DA (Figura 4-8A) o inhibiendo la liberación de DA cuando la DA se acumula en la sinapsis y ocupa el autorreceptor presináptico (Figura 4-8B). Estos receptores están también localizados en el

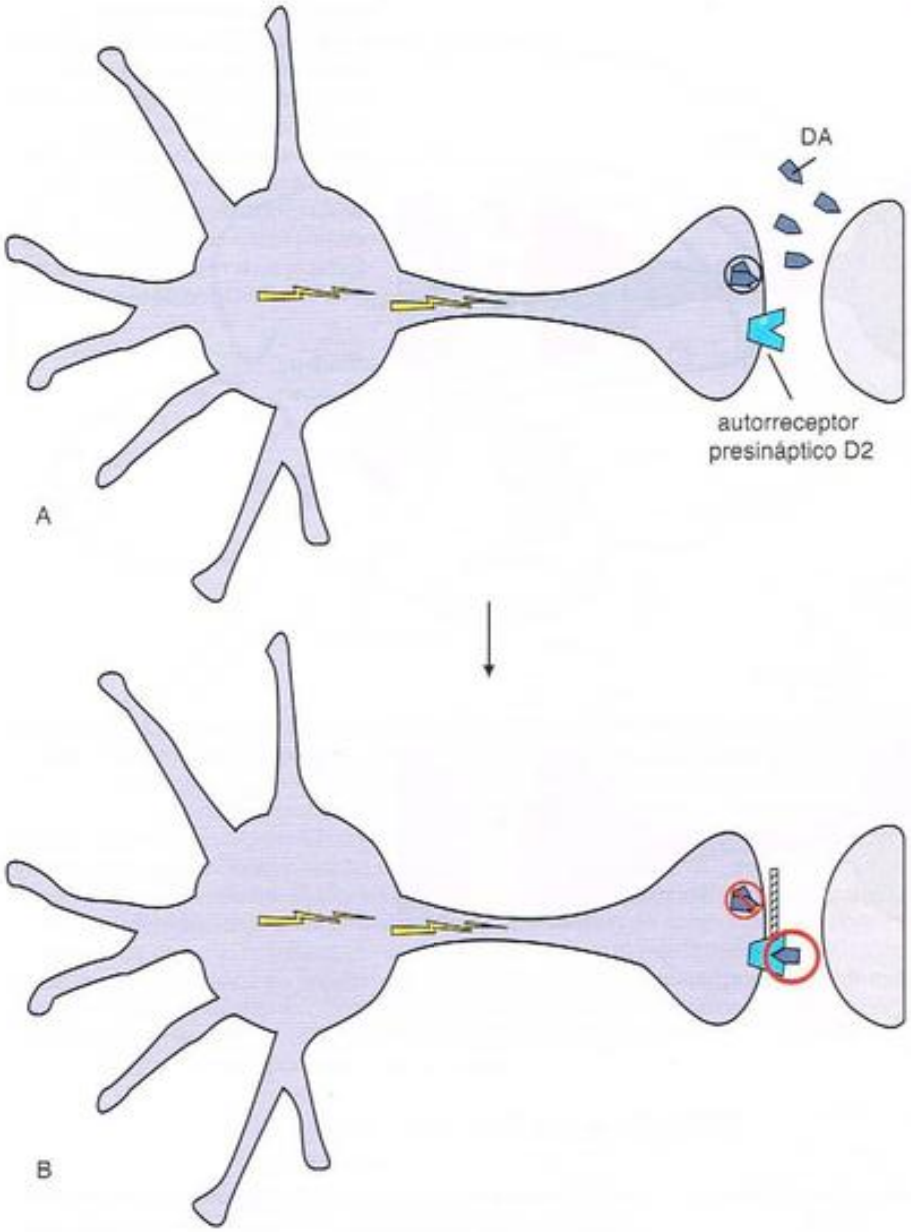



**Figura 4-9. Autorreceptores presinápticos de dopamina-2.** Los autorreceptores $D_2$ pueden localizarse en el terminal axónico, como se muestra aquí. Cuando la dopamina se acumula en la sinapsis (A), se une al autorreceptor, que inhibe así la liberación de dopamina (B).

terminal axónico (Figura 4-9) o en el otro extremo de la neurona en el área somatodendrítica (Figura 4-10). En ambos casos, la ocupación de los receptores D2 proporciona un fenómeno de retroalimentación negativo, o de freno, en la liberación de dopamina desde la neurona presináptica.

### Principales vías dopaminérgicas del cerebro

En la Figura 4-11 se muestran las cinco vías dopaminérgicas: vía dopaminérgica mesolímbica, vía mesocortical, vía nigroestriatal, vía tuberoinfundibular y una quinta vía que inerva el tálamo.

### Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia: la vía dopaminérgica mesolímbica y los síntomas positivos en la esquizofrenia

La *vía dopaminérgica mesolímbica* se proyecta desde cuerpos celulares localizados en el área ventral tegmental troncoencefálico a los terminales axónicos de ciertas áreas límbicas del cerebro, como es el *nucleus accumbens* en el estriado ventral (Figura 4-11). Se cree que esta vía tiene un importante papel en diversos comportamientos emocionales y en la producción de algunos síntomas positivos característicos de la psicosis, tales como los delirios y las alucinaciones (Figura 4-12). La vía dopaminérgica mesolím-

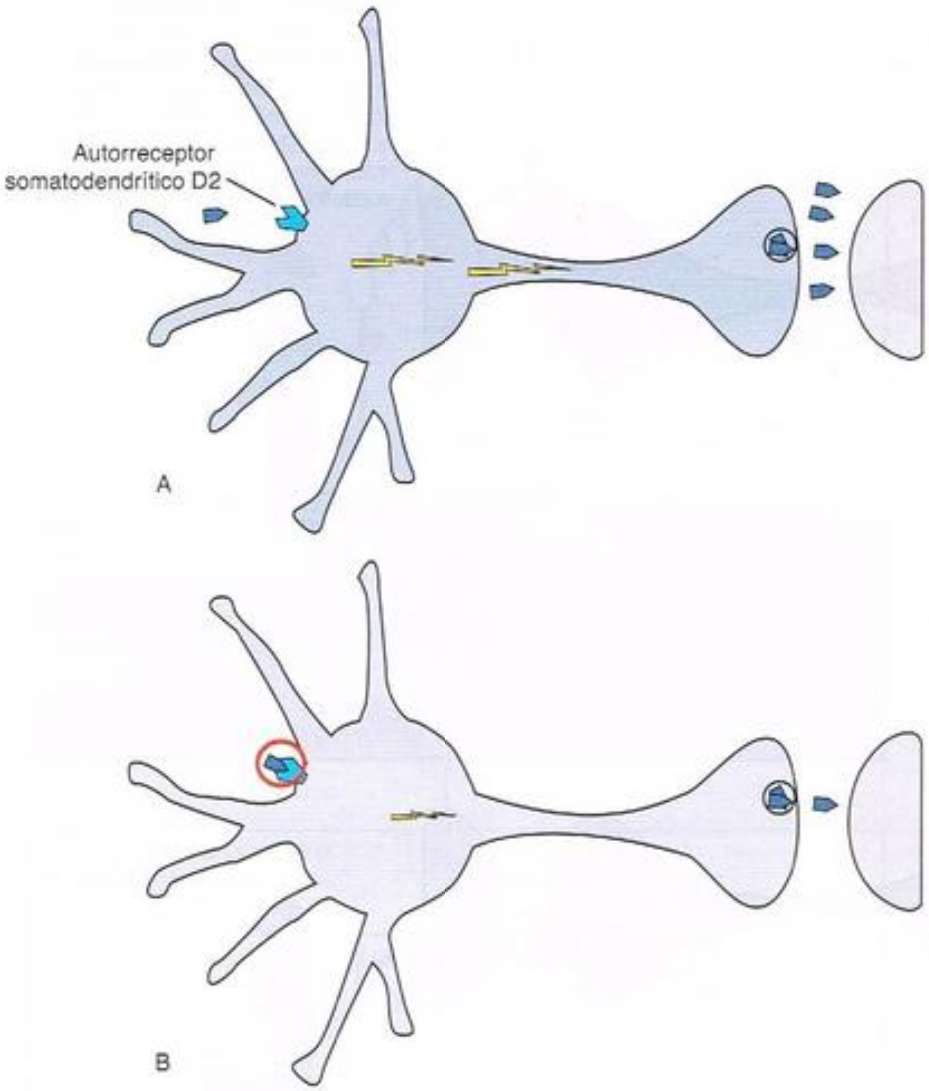



**Figura 4-10. Autorreceptores somatodendríticos de dopamina-2.** Los autorreceptores de dopamina-2 pueden también estar localizados en el área somatodendrítica, como se muestra aquí (A). Cuando la dopamina se une al receptor en esta área, se atenúa el flujo de impulsos en la neurona (véase la pérdida de impulsos eléctricos en la neurona en B), y esto detiene la liberación de más dopamina.

bica es además importante para la motivación, el placer y la recompensa.

Durante más de 40 años, se ha observado que las enfermedades o sustancias que aumentan la dopamina potenciarán o producirán síntomas psicóticos positivos, mientras que las sustancias que disminuyen la dopamina atenuarán o eliminarán los síntomas positivos. Por ejemplo, las drogas estimulantes como las anfetaminas o la cocaína liberan dopamina y, si se consumen repetidamente, pueden causar psicosis paranoides virtualmente indistinguibles de los síntomas positivos presentes en la esquizofrenia. Las drogas estimulantes son comentadas con detalle en los capítulos correspondientes al tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y del abuso de sustancias.

Todos los fármacos antipsicóticos conocidos capaces de tratar los síntomas positivos de las psicosis son bloqueadores del receptor $D_2$ de dopamina. Los fármacos antipsicóticos se exponen en el Capítulo 5. Estas observaciones han sido formuladas en una teoría conocida como "hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia". Quizá una denominación más moderna sería "hipótesis dopaminérgico-mesolímbica de los síntomas positivos de la esquizofrenia", dado que se sabe que es específicamente la hiperactividad en esta vía dopaminérgica la que media la producción de los síntomas positivos en la psicosis (Figura 4-13). Teóricamente, la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica explicaría la producción de síntomas positivos en la psicosis, ya sean estos síntomas parte de la enfermedad de la esquizofrenia, de psicosis inducidas por sustancias o síntomas positivos que acompañan a una manía, depresión o demencia. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas puede, además tener un papel importante en los síntomas de agresividad y hostilidad en la esquizofrenia y enfermedades relacionadas, especialmente si el control serotoninérgico de la do-

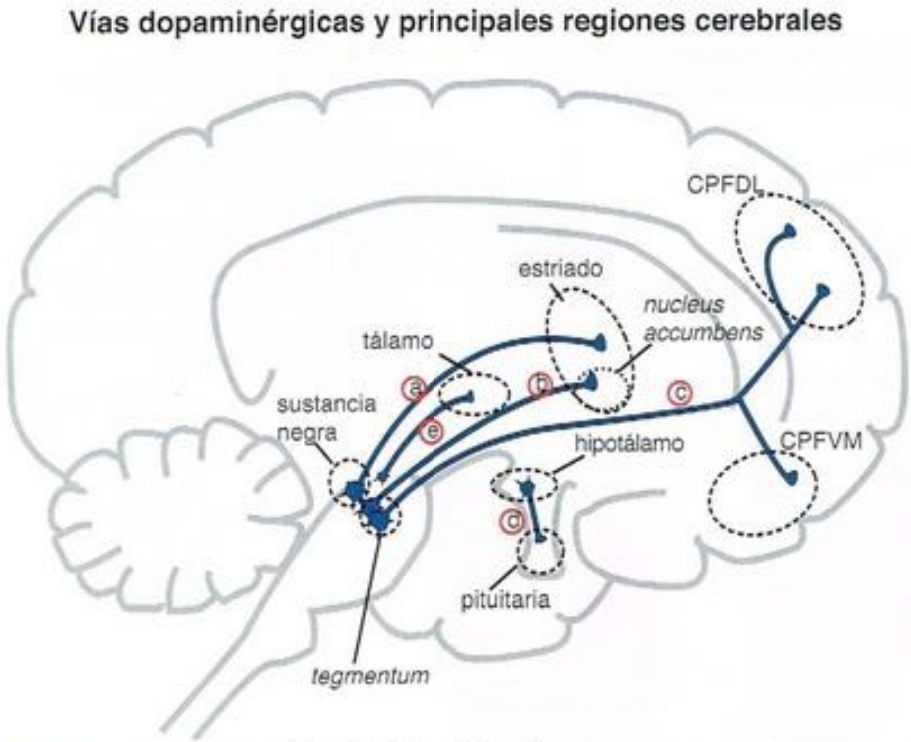



**Figura 4-11. Las cinco vías dopaminérgicas del cerebro.** El conocimiento de la neuroanatomía de las vías neuronales dopaminérgicas en el cerebro puede ayudar a explicar los síntomas de la esquizofrenia, así como los efectos terapéuticos y los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos. (a) La **vía dopaminérgica nigroestriada,** que se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales o estriado, es parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla funciones motoras y movimiento. (b) La **vía dopaminérgica mesolímbica** se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo al *nucleus accumbens*, una parte del sistema límbico del cerebro que se cree que gestiona múltiples funciones como las sensaciones placenteras, la potente euforia de las drogas de abuso así como la producción de delirios y alucinaciones en la psicosis. (c) Una vía relacionada con la **vía dopaminérgica mesolímbica** es la vía dopaminérgica mesocortical. Esta se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a áreas del córtex prefrontal, donde puede desarrollar un papel importante en la producción de síntomas cognitivos (córtex prefrontal dorsolateral) y de síntomas afectivos (córtex prefrontal ventromedial) en la esquizofrenia. (d) La cuarta vía dopaminérgica de interés, la **vía dopaminérgica tuberoinfundibular,** se proyecta desde el hipotálamo a la glándula hipofisaria anterior y controla la secreción de prolactina. (e) La quinta vía dopaminérgica surge de múltiples sitios, como la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, de núcleos hipotalámicos y del núcleo parabraquial lateral y desde estos, se proyecta al tálamo. Su función no se conoce bien en la actualidad.

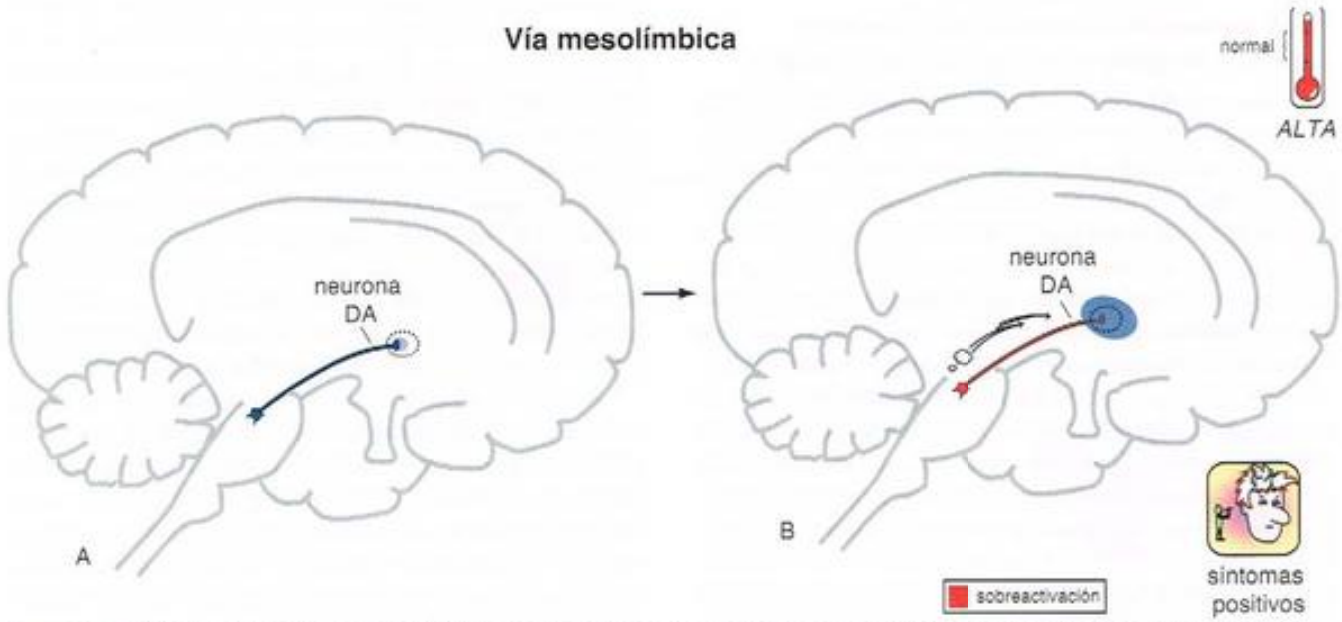



**Figura 4-12. Vía dopaminérgica mesolímbica.** La vía mesolímbica dopaminérgica, que se proyecta desde el área tegmental ventral del troncoencéfalo al *nucleus accumbens* en el estriado ventral (A), está involucrada en la regulación de las respuestas emocionales y se cree que es la principal vía de regulación de los síntomas positivos de la psicosis. Específicamente, se cree que la hiperactividad de esta vía explica la producción de delirios y alucinaciones (B).

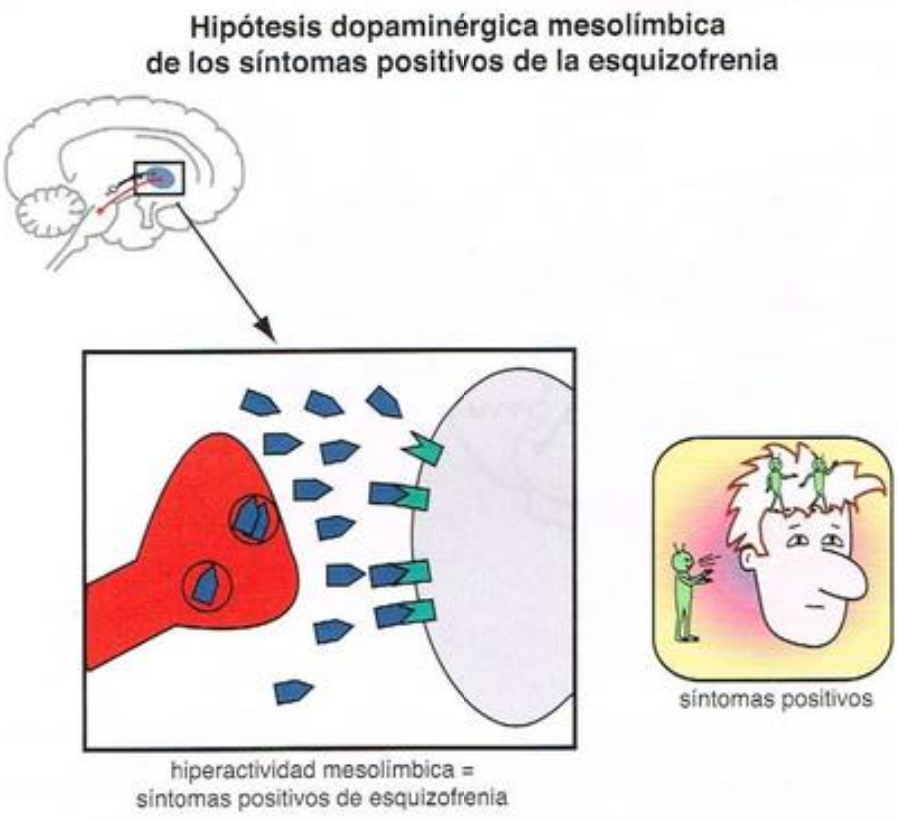



**Figura 4-13. Hipótesis dopaminérgica mesolímbica.** La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica mesolímbica teóricamente da lugar a síntomas positivos de la psicosis tales como delirios y alucinaciones. Esta vía, además, está relacionada con el placer, la recompensa y las conductas de refuerzo, y muchas de las drogas de abuso interactúan aquí.

pamina es deficitario en pacientes que presentan falta de control de los impulsos. Aunque se desconoce qué es lo que produce esta hiperactividad de la dopamina, las teorías actuales afirman que se trata de la consecuencia de una disfunción en el córtex prefrontal y en la actividad glutamatérgica hipocampal, como veremos a continuación.

### Vías dopaminérgicas mesocorticales y síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia

Otra vía que parte de los cuerpos celulares localizados en el área ventral tegmental pero que se proyecta al córtex prefrontal es la denominada *vía dopaminérgica mesocortical* (Figuras 4-14 y 4-15). Los haces de esta vía que conectan con el córtex prefrontal dorsolateral están relacionados con la regulación de las funciones cognitivas y ejecutivas (Figura 4-14), mientras que los haces que llegan a partes ventromediales del córtex prefrontal están vinculadas con funciones de regulación de las emociones y el afecto (Figura 4-15). El papel exacto de las vías dopaminérgicas mesocorticales en la producción de síntomas de esquizofrenia todavía es objeto de debate, pero muchos investigadores creen que los síntomas cognitivos y algunos síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser debidos al *déficit* de actividad dopaminérgica en las proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal dorsolateral (Figura 4-14), mientras que los síntomas afectivos y otros síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser debidos a un *déficit* de la actividad dopaminérgica en las proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal ventromedial (Figura 4-15).

El estado de déficit conductual que sugieren los síntomas negativos implica ciertamente una hipoactividad o falta de funcionamiento adecuado de las proyecciones mesocorticales de dopamina que podría ser consecuencia de anomalías del neurodesarrollo en el sistema glutamatérgico *N*-metil-D-aspartato (NMDA), descrito en la siguiente sección. Cualquiera que sea la causa, un corolario a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia original ahora incorporaría teorías para los síntomas cognitivos, negativos y afectivos, y que podrían ser denominadas de una forma más precisa como "hipótesis dopaminérgica mesocortical de los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia", ya que se relaciona específicamente la hipoactividad en las proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal con los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia (Figura 4-16).

En teoría, el incremento de dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical podría mejorar los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia. Sin embargo, un hipotético exceso de dopamina en otras áreas del cerebro, como la vía mesolímbica, haría que empeorasen los síntomas positivos. Este estado de cosas para la actividad dopaminérgica en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos plantea un dilema terapéutico: ¿cómo aumentar la dopamina en la vía mesocortical mientras, al

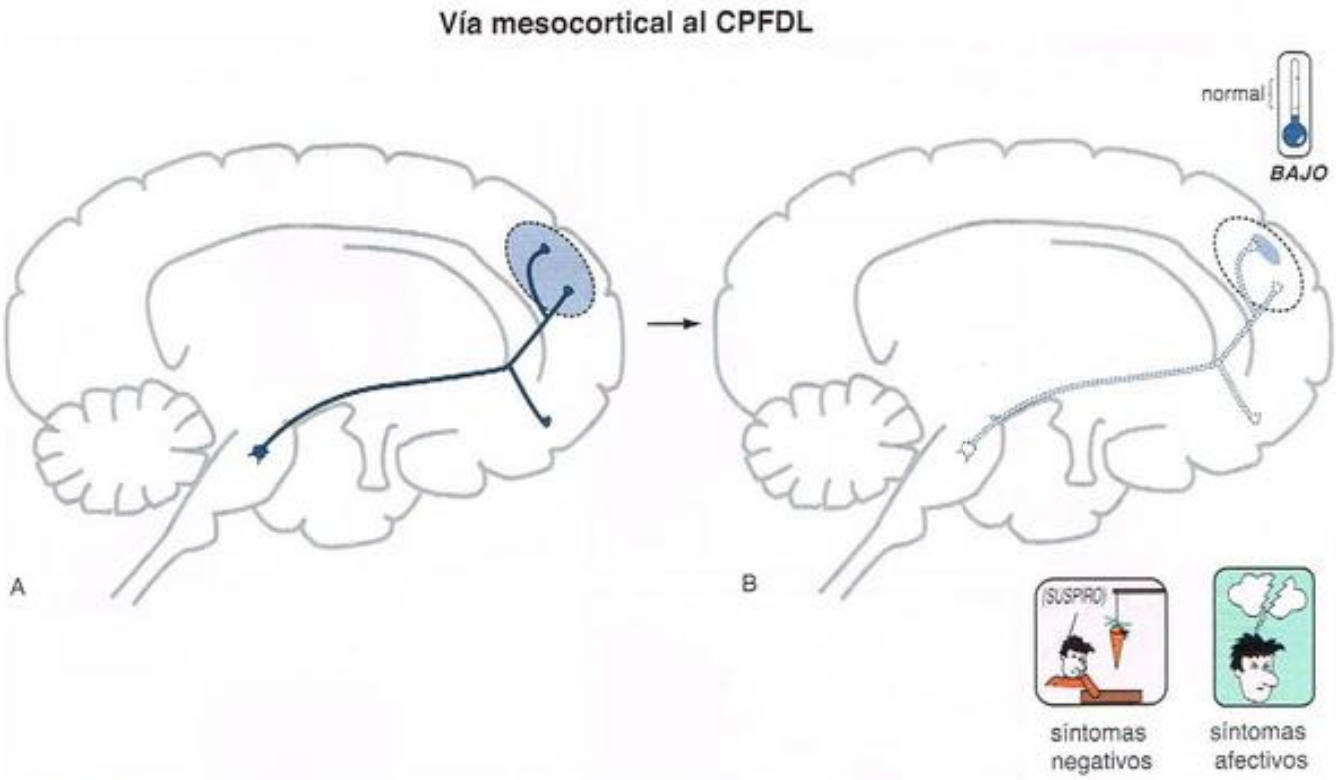



**Figura 4-14. Vía mesocortical al córtex prefrontal dorsolateral.** Otra vía dopaminérgica principal es la vía dopaminérgica mesocortical, que se proyecta desde el área ventral tegmental al córtex prefrontal (A). Se cree que las proyecciones que van específicamente al córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) están vinculadas con la producción de síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia. En este caso, la expresión de estos síntomas estaría asociada con hipoactividad de esta vía (B).

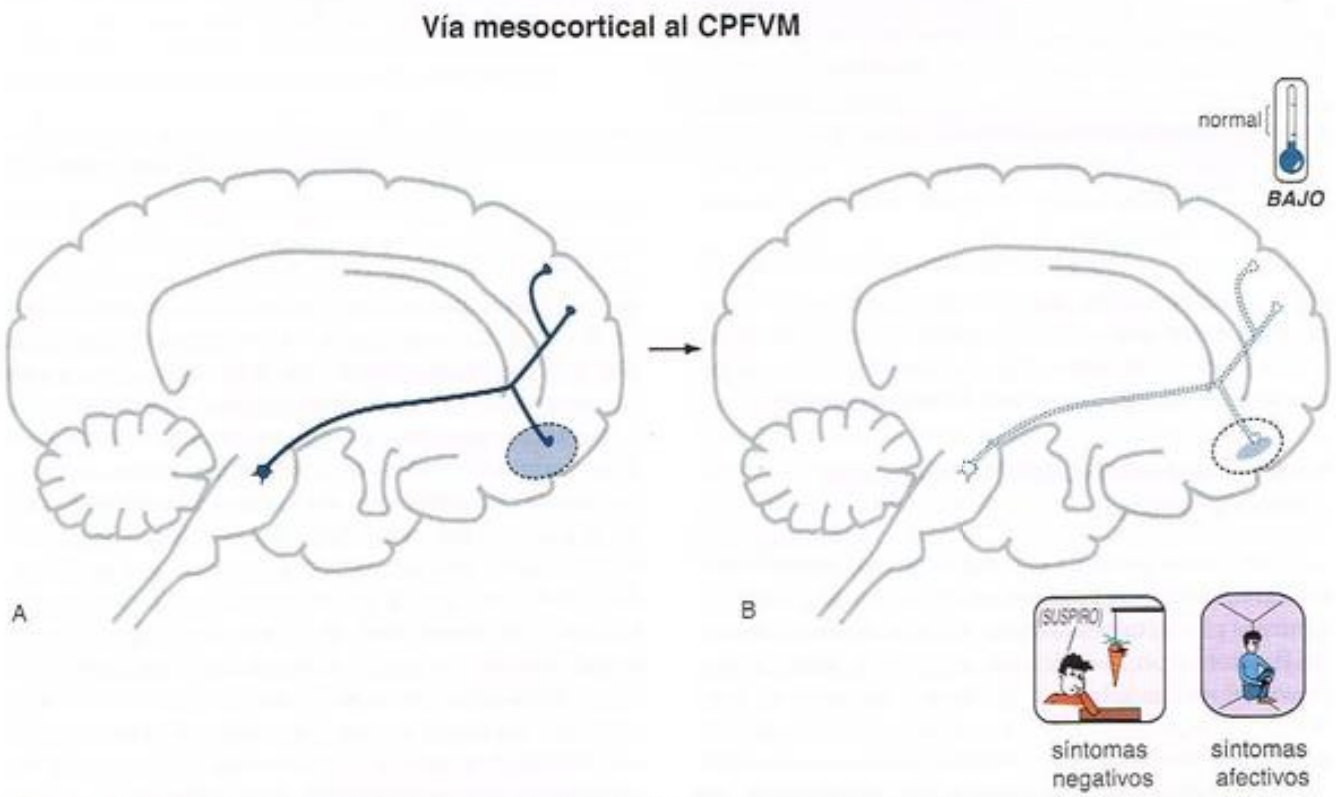



**Figura 4-15. Vía mesocortical al córtex prefrontal ventromedial.** Se cree que las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales, especialmente al córtex prefrontal ventromedial (CPFVM), median los síntomas negativos y afectivos asociados a la esquizofrenia (A). Se cree que estos síntomas son producidos por hipoactividad en esta vía (B).

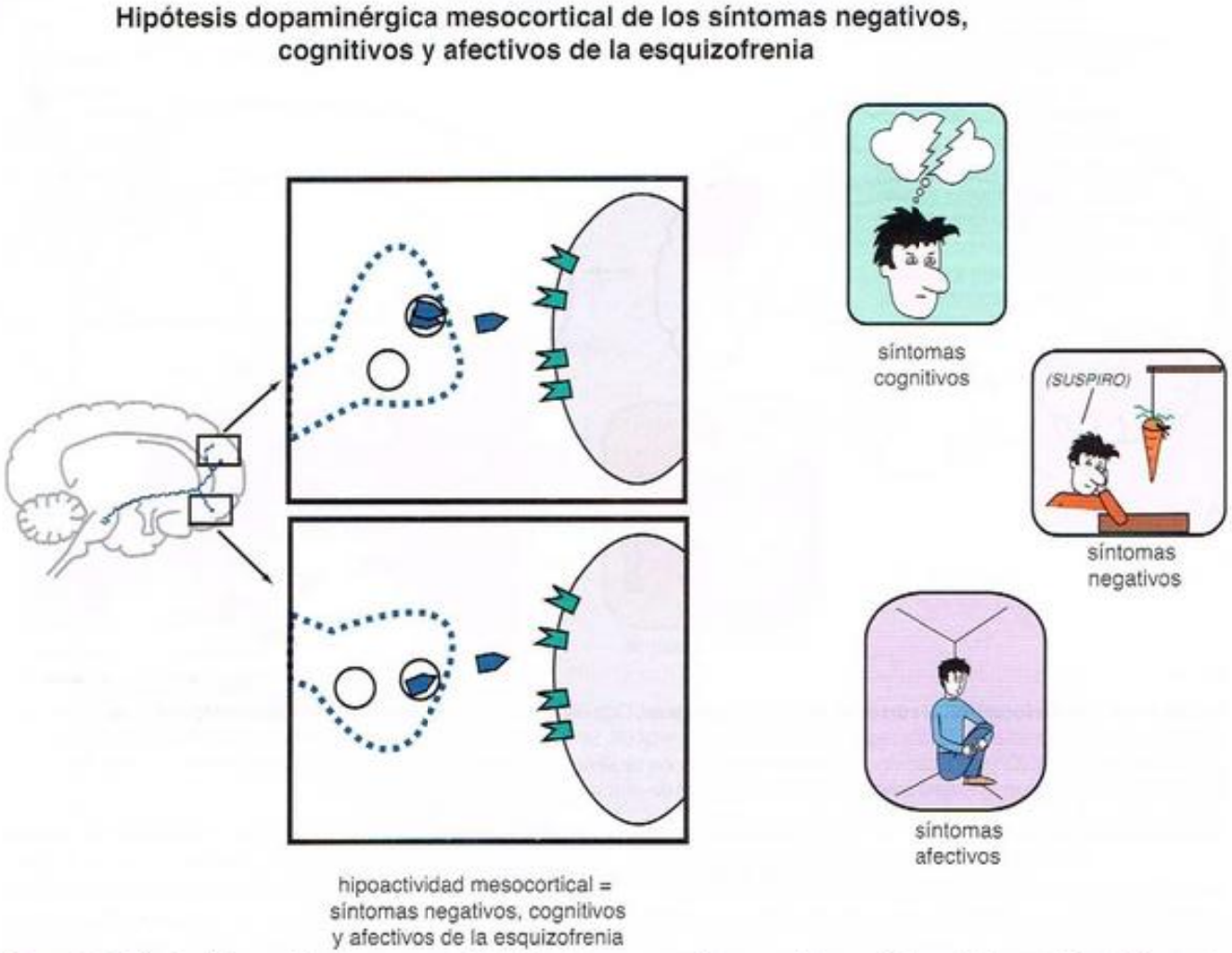



**Figura 4-16. Hipótesis dopaminérgica mesocortical de los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia.** En teoría, la hipoactividad de las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica mesocortical media los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia.

mismo tiempo, se disminuye la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica? En el Capítulo 5 se analizará hasta dónde las medicaciones antipsicóticas atípicas han proporcionado una solución a este dilema terapéutico.

## Vía dopaminérgica mesolímbica, recompensa y síntomas negativos

Cuando un paciente con esquizofrenia pierde motivación e interés y tiene anhedonia y dificultad para experimentar placer, tales síntomas podrían también implicar un funcionamiento deficiente en la vía dopaminérgica mesolímbica, no solo en la vía dopaminérgica mesocortical. Esta idea está también sustentada en las observaciones de pacientes tratados con antipsicóticos, sobre todo con antipsicóticos convencionales, que empeoran en sus síntomas negativos y presentan un estado de "neurolepsis" casi idéntico a los síntomas negativos de la esquizofrenia. El hecho de que el córtex prefrontal no tenga una alta densidad de receptores $D_2$ podría implicar que exista un funcionamiento deficiente en el seno del sistema dopaminérgico mesolímbico que provocaría mecanismos de recompensa inadecuados, exhibidos con comportamientos tales como la anhedonia y el abuso de sustancias, así como síntomas negativos como pérdida de la recompensa en las interacciones sociales y disminución global del interés y de la motivación. La incidencia de abuso de sustancias es mucho más elevada en individuos con esquizofrenia que en la población adulta normal, especialmente de nicotina pero también de estimulantes y otras sustancias de abuso; esto podría explicarse en parte como un intento de potenciar una función deficitaria de los centros del placer mesolímbicos, posiblemente a pesar del coste de activar síntomas positivos.

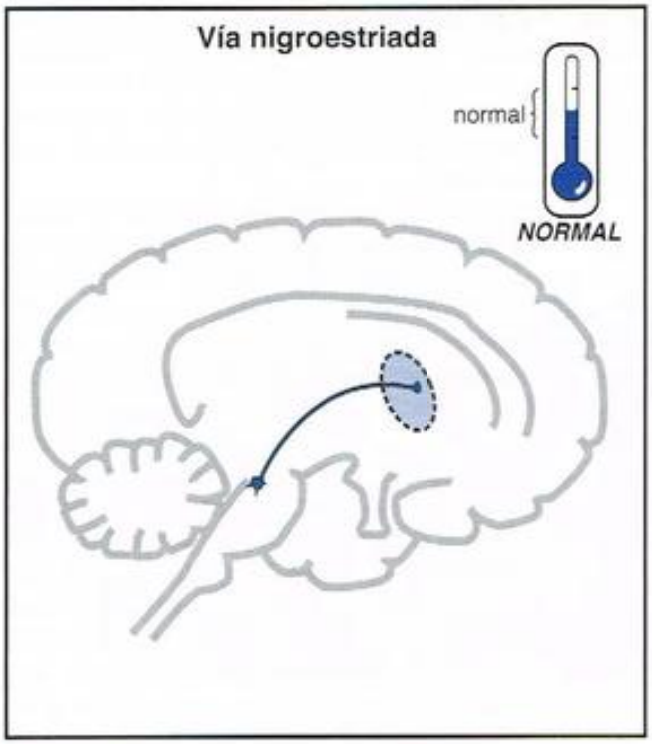



**Figura 4-17. Vía dopaminérgica nigroestriada.** La vía dopaminérgica nigroestriada se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales o estriado. Es parte del sistema nervioso extrapiramidal y juega un papel clave en la regulación de los movimientos. Cuando existe déficit de dopamina se puede producir parkinsonismo, con temblores, rigidez y aquinesia/bradiquinesia. Cuando hay exceso de DA, se producen movimientos hiperquinésicos, como tics o disquinesias. En la esquizofrenia no tratada, se considera que la actividad en esta vía es "normal".

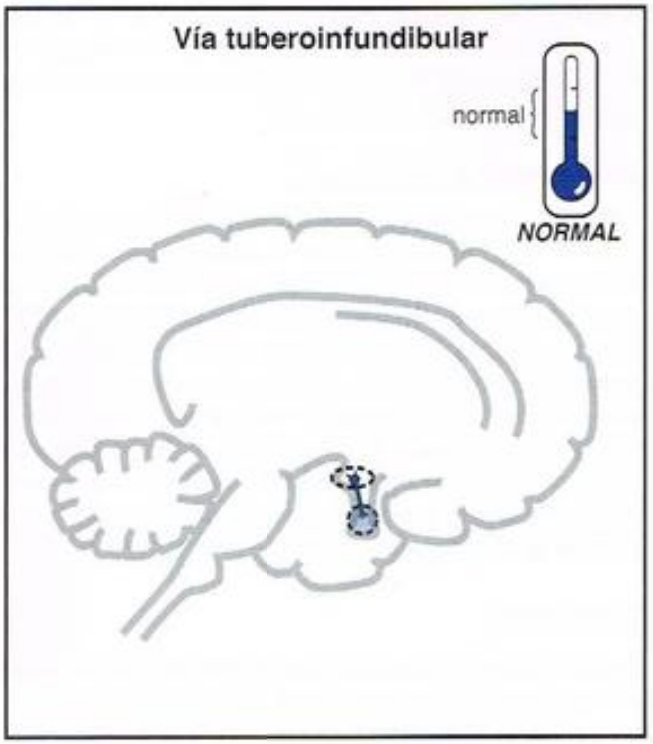



**Figura 4-18. Vía dopaminérgica tuberoinfundibular.** La vía dopaminérgica tuberoinfundibular, del hipotálamo a la hipófisis anterior, regula la secreción de prolactina a la circulación. La dopamina inhibe la secreción de prolactina. En la esquizofrenia no tratada, se considera que la actividad de esta vía es "normal".

## Vía dopaminérgica nigroestriada

Otra vía dopaminérgica clave en el cerebro es la **vía dopaminérgica nigroestriada**, que se proyecta desde los cuerpos de células dopaminérgicas localizados en la sustancia negra del tallo cerebral a través de axones con terminación en los ganglios basales o estriado (Figura 4-17). La vía dopaminérgica nigroestriada es parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla los movimientos motores. El déficit de dopamina en esta vía provoca trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, caracterizada por rigidez, aquinesia/bradiquinesia (disminución de movimientos o enlentecimiento de los mismos) y temblores. La deficiencia de dopamina en los ganglios basales puede provocar también acatisia (un tipo de inquietud) y distonía (movimientos retorcidos, especialmente en la cara y cuello). Como se expondrá brevemente en el Capítulo 5, estos trastornos del movimiento pueden ser reproducidos por fármacos que bloquean los receptores $D_2$ en esta vía.

Se cree que la hiperactividad de la dopamina en la vía nigroestriada subyace en varios trastornos hiperquinésicos como el corea, las disquinesias y los tics. El bloqueo crónico de los receptores $D_2$ en esta vía puede provocar un trastorno del movimiento hiperquinésico conocido como disquinesia tardía inducida por neurolépticos, que se expondrá brevemente en el Capítulo 5. En la esquizofrenia, la vía dopaminérgica nigroestriada en pacientes no tratados puede estar relativamente bien preservada (Figura 4-17).

## Vía dopaminérgica tuberoinfundibular

Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el hipotálamo a la hipófisis anterior forman parte de la vía dopaminérgica tuberoinfundibular (Figura 4-18). Normalmente, estas neuronas están activas e *inhiben* la liberación de prolactina. En el posparto, sin embargo, la actividad de estas neuronas dopaminérgicas disminuye. Los niveles de prolactina se elevan de esta manera durante la lactancia permitiendo que esta pueda desarrollarse. Si el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares es interrumpido por lesiones o por la acción de fármacos, los niveles de prolactina también pueden aumentar. La elevación de los niveles de prolactina se asocia a galactorrea (secreción mamaria), amenorrea (pérdida de la ovulación y de la menstruación) y posiblemente a otros problemas, como disfunción sexual. Estos problemas también pueden ocurrir al recibir tratamiento con los numerosos fármacos antipsicóticos que

bloquean los receptores $D_2$, como veremos en el Capítulo 5. En la esquizofrenia no tratada, el funcionamiento de la vía tuberoinfundibular puede estar relativamente bien preservada (Figura 4-18).

### Vía dopaminérgica talámica

Recientemente, ha sido descrita una vía dopaminérgica que inerva el tálamo en primates. Se origina en múltiples sitios, incluyendo la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, diversos núcleos hipotalámicos y el núcleo parabraquial lateral (Figura 4-11). Su función está todavía en investigación pero puede estar relacionada con el sueño y los mecanismos de mantenimiento de la vigilia, distribuyendo información a través del tálamo al córtex y otras estructuras cerebrales. Actualmente, no hay evidencia de un funcionamiento anormal de esta vía dopaminérgica en la esquizofrenia.

## Glutamato

En los últimos años, el neurotransmisor glutamato ha alcanzado un importante papel a nivel teórico en la fisiopatología de la esquizofrenia. Ahora, además, es uno de los objetivos en la creación de nuevos agentes psicofarmacológicos para futuros tratamientos de la esquizofrenia. Para comprender las teorías acerca del papel del glutamato en la esquizofrenia y cómo el sistema glutamatérgico podría aportar importantes objetivos de nuevos tratamientos farmacológicos para la esquizofrenia, es necesario revisar la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica. El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del sistema nervioso central, considerándose a veces el "interruptor general" del cerebro, ya que es capaz de excitar y encender virtualmente todas las neuronas del SNC. Así, la síntesis, metabolismo, regulación de receptores y las vías clave del glutamato son críticas para el correcto funcionamiento del cerebro y serán revisadas aquí.

### Síntesis del glutamato

El glutamato o ácido glutámico es un neurotransmisor que es un aminoácido. Su principal uso no es como neurotransmisor sino como aminoácido para la biosíntesis de proteínas. Cuando es usado como neurotransmisor, es sintetizado a partir de la glutamina por las células de la glía, que además ayudan al reciclaje y regeneración de más glutamato tras la liberación del mismo durante la neurotransmisión. Cuando el glutamato es liberado desde las vesículas sinápticas almacenadas en las neuronas glutamatérgicas, interactúa con los receptores de la sinapsis y después es bombeado al interior de las células gliales circundantes mediante una bomba de recaptación llamada transportador de aminoácidos excitadores (TAAE) (Figura 4-19A). La neurona glutamatérgica presináptica y los lugares postsinápticos de la neurotransmisión glutamatérgica pueden tener también TAAEs (no mostrados en las figuras), pero estos TAEEs no parecen jugar un papel tan importante en el reciclaje y regeneración del glutamato comos los TAAEs de las células gliales (Figura 4-19A).

A continuación, el glutamato es convertido en glutamina en el interior de la célula de la glía mediante una enzima conocida como glutamina sintetasa (flecha 3 en la Figura 4-19B). Es posible que el glutamato no sea reutilizado, sino convertido en glutamina, como reserva para su uso por el neurotransmisor, en lugar de perderse en la reserva para la síntesis de proteínas. La glutamina es liberada desde las células gliales por transporte inverso hacia fuera mediante una bomba o transportador conocido como transportador específico de aminoácidos neutros (TSAN, flecha 4 en la Figura 4-19C). La glutamina puede ser transportada también fuera de las células gliales por un segundo transportador conocido como transportador glial de alanina-serina-cisteína o T-ASC (no mostrado). Cuando los TSAN y T-ASCs gliales funcionan hacia dentro, transportan la glutamina y otros aminoácidos al interior de la célula glial. Aquí, son invertidos, por lo que la glutamina puede salir de la célula glial y saltar al interior de la neurona por medio de un tipo diferente de TSAN neuronal, operando hacia el interior a modo de recaptación (flecha 5 en la Figura 4-19C).

Una vez en el interior de la neurona, la glutamina es convertida en glutamato mediante una enzima en la mitocondria llamada glutaminasa (flecha 6 en la Figura 4-19D). El glutamato es entonces transportado al interior de las vesículas sinápticas por medio del transportador vesicular de glutamato (vGluT, fecha 7 en la figura 4-19D), donde es almacenado para ser liberado durante la neurotransmisión. Una vez liberado, las acciones del glutamato son detenidas, no por la acción de una enzima como en el caso de otros sistemas neurotransmisores, sino mediante la extracción por medio de TAAEs localizados en las neuronas o en la glía, y el ciclo completo comienza de nuevo (Figura 4-19A a D).

### Síntesis de cotransmisores del glutamato glicina y D-serina

Los sistemas glutamatérgicos tienen la peculiaridad de que uno de los receptores clave para el glutamato requiere de un cotransmisor, además del glutamato, para funcionar. Ese receptor es el receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato), descrito a continuación, y el cotransmisor es el aminoácido glicina (Figura 4-20), o bien otro aminoácido cercano a la glicina, la D-serina (Figura 4-21).

La glicina no es sintetizada por neuronas glutamatérgicas, así que las neuronas glutamatérgicas deben obtener

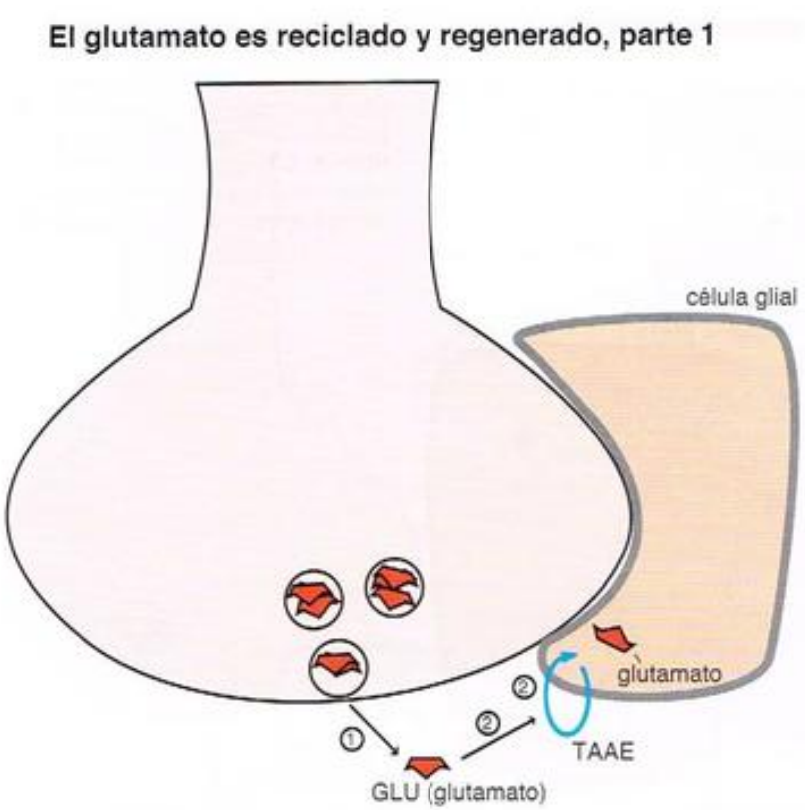



**Figura 4-19A. El glutamato es reciclado y regenerado, parte 1.** Después de la liberación de glutamato desde la neurona presináptica (1), este es bombeado al interior de la célula glial vía TAAE, o transportador de aminoácidos excitadores (2).

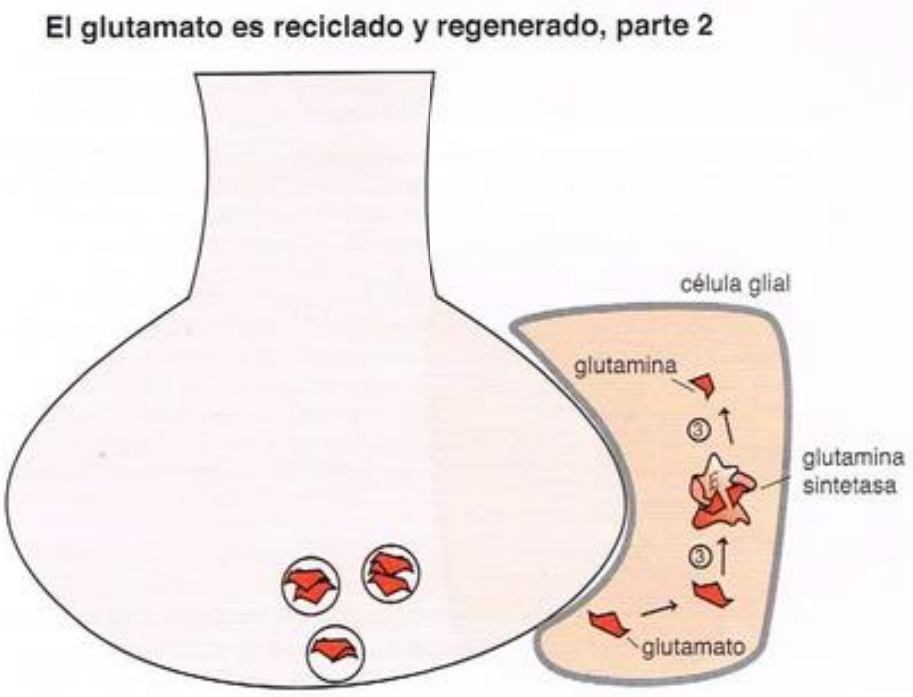



**Figura 4-19B. El glutamato es reciclado y regenerado, parte 2.** Una vez en el interior de la célula glial, el glutamato es convertido en glutamina por la enzima glutamina sintetasa (3).

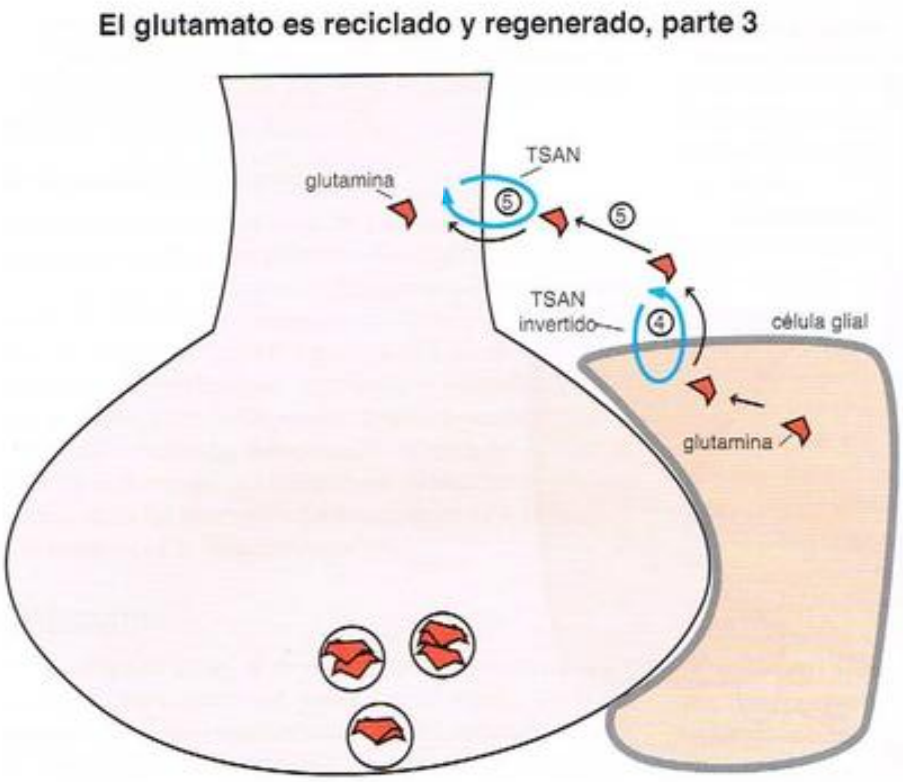



**Figura 4-19C. El glutamato es reciclado y regenerado, parte 3.** La glutamina es liberada desde la célula glial por un transportador específico de aminoácidos neutros (TSAN glial) a través de un proceso de transporte inverso (4), y después bombeada por TSANs a la neurona glutamatérgica (5).

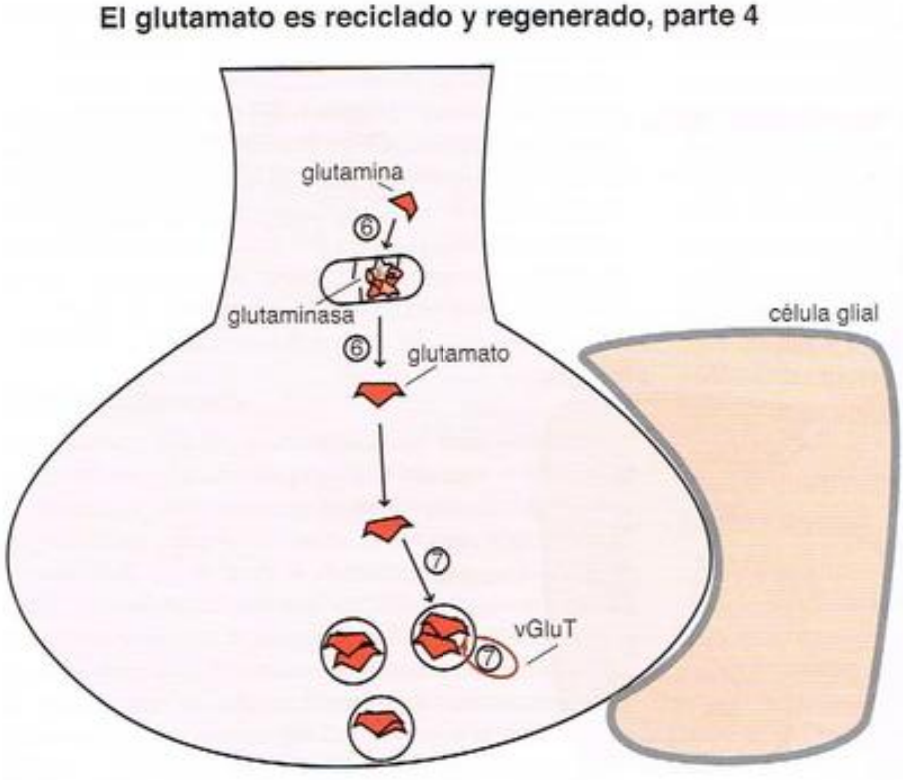



**Figura 4-19D. El glutamato es reciclado y regenerado, parte 4.** La glutamina es convertida en glutamato dentro de la neurona presináptica glutamatérgica mediante la enzima glutaminasa (6) y bombeada al interior de las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de glutamato (vGluT), donde se almacena para futuras liberaciones (7).

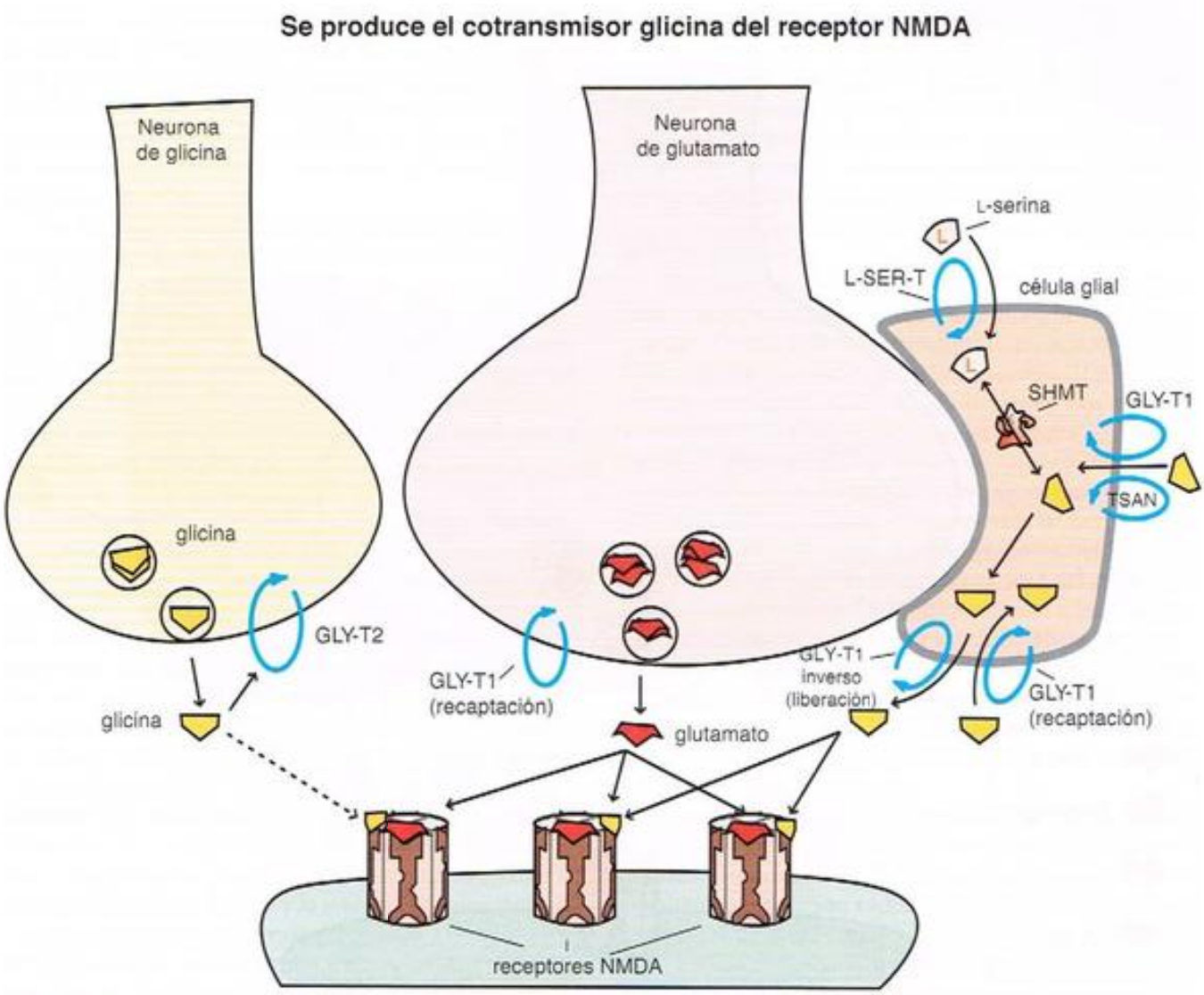



**Figura 4-20. Se produce el cotransmisor glicina del receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato).** Las acciones del glutamato en el receptor NMDA dependen en parte de la presencia de un cotransmisor, ya sea glicina o serina. La glicina puede proceder directamente de aminoácidos de la dieta y es transportada al interior de la célula glial por un transportador de glicina (Gly-T1) o por un transportador específico de aminoácidos neutros (TSAN). La glicina además puede ser producida tanto en las neuronas como en las células gliales. Las neuronas productoras de glicina aportan solo una pequeña parte de la glicina presente en las sinapsis glutamatérgicas, porque la mayor parte de la glicina liberada por estas neuronas es usada solamente en las sinapsis de glicina y después recaptada al interior de la presinapsis de la neurona productora de glicina vía el transportador de glicina 2 (Gly-T2), antes de que se pueda difundir mucha glicina a las sinapsis glutamatérgicas. La glicina producida por las células gliales desempeña un papel más amplio en las sinapsis glutamatérgicas. La glicina es producida en la célula glial a partir del aminoácido L-serina, captado por la célula glial vía el transportador de L-serina (L-SER-T), y después es convertida en glicina mediante la enzima serin-hidroximetiltransferasa (SHMT). La glicina de la célula glial es liberada al interior de las sinapsis glutamatérgicas a través de un mecanismo de transporte inverso mediante el transportador de glicina 1 (Gly-T1). La glicina extracelular es recaptada por la célula glial por medio de una bomba de recaptación, a saber Gly-T1.

la glicina que necesitan para sus receptores NMDA de las neuronas productoras de glicina o de las células gliales (Figura 4-20). La glicina liberada por las neuronas productoras de glicina constituye solo una pequeña cantidad de la glicina presente en la sinapsis glutamatérgica, y esta glicina no es capaz de difundirse muy lejos de las neuronas vecinas que la producen porque es recaptada por estas neuronas mediante un tipo de bomba recaptadora de glicina conocida como transportador de glicina tipo 2, o Gly-T2 (Figura 4-20).

Por tanto, se cree que son las células gliales circundantes las que aportan la mayor parte de glicina dispo-

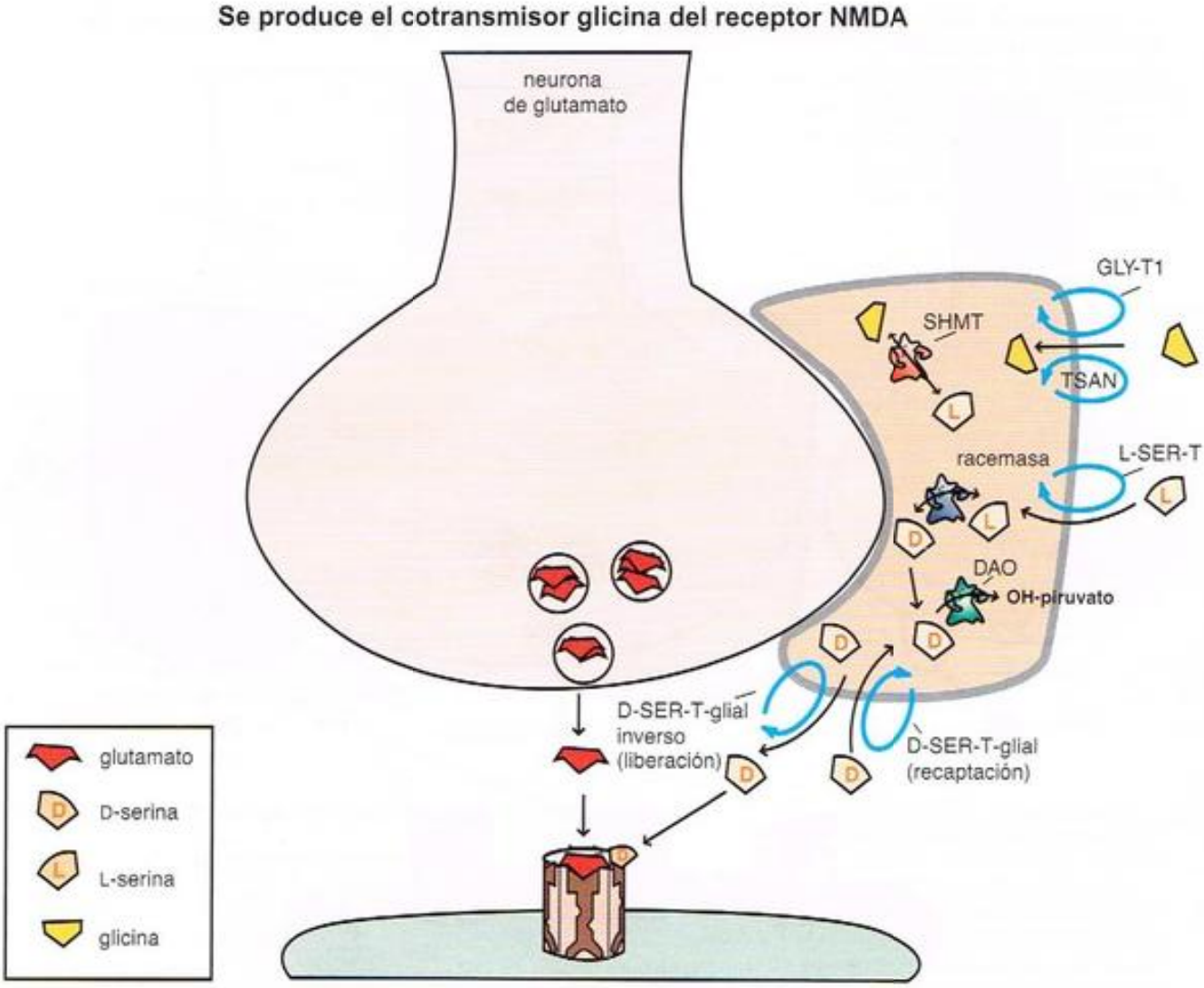



**Figura 4-21. Se produce el cotransmisor D-serina del receptor NMDA.** El glutamato requiere la presencia de glicina o serina en el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) para ejercer sus efectos allí. En las células gliales, la enzima serina racemasa transforma la L-serina en D-serina, que a continuación es liberada al interior de la sinapsis glutamatérgica vía transporte inverso gracias al transportador glial D-serina (D-SER-T glial). La célula glial obtiene la L-serina directamente, gracias al transporte mediado por el transportador de L-serina (L-SER-T), o por la conversión de glicina en L-serina, gracias a la enzima serin hidroximetil transferasa (SHMT). Una vez que la D-serina es liberada a la sinapsis, es recuperada al interior de la célula glial mediante una bomba de recaptación, denominada D-SER-T. El exceso de D-serina en el interior de la célula glial puede ser destruido por la enzima D-aminoácido oxidasa (DAO), que convierte D-serina en hidroxipiruvato (OH-piruvato).

nible en las sinapsis glutamatérgicas. La glicina puede proceder del espacio extracelular o del torrente sanguíneo gracias al empleo del transportador de glicina tipo 1, o Gly-T1 (Figura 4-20). La glicina puede ser también transportada al interior de la célula glial mediante el TSAN glial. No se tiene constancia de que la glicina sea almacenada en las vesículas sinápticas de la glía sino que, como veremos más adelante, el neurotransmisor compañero D-serina, posiblemente sea almacenado en algún tipo de vesícula sináptica en la glía. La glicina en el citoplasma de las células gliales está disponible para ser liberada a las sinapsis mediante un transporte inverso a través del transportador Gly-T1 (Figura 4-20). Una vez fuera, la glicina puede retornar al interior de la glía mediante transporte directo a través del transportador Gly-T1, que funciona como una bomba de recaptación y es el principal mecanismo responsable de la terminación de la acción de la glicina en la sinapsis (Figura 4-20). Los transportadores de Gly-T1 probablemente estén también localizados en la neurona de glutamato, pero aún no se ha podido caracterizar bien cualquier liberación o almacenamiento desde esta neurona. En el

Capítulo 5 se expondrán nuevos tratamientos para la esquizofrenia que potencian la acción de la glicina y de esta manera la acción del glutamato en los receptores NMDA; están aún en ensayo, y un ejemplo son los inhibidores del transportador principal de glicina Gly-T1, denominados inhibidores selectivos de la recaptación de glicina (SGRIs).

La glicina se puede sintetizar también a partir del aminoácido L-serina obtenido del espacio extracelular, del torrente sanguíneo y de la dieta; es transportada al interior de la célula glial por el transportador de L-serina (L-SER-T); y transformada de L-serina a glicina mediante la enzima glial serin hidroximetil transferasa (SHMT) (Figura 4-20). Esta enzima trabaja en dos direcciones, convirtiendo la L-serina en glicina o la glicina en L-serina.

¿Cómo se produce el cotransmisor D-serina? La D-serina es poco común ya que se trata de un D-aminoácido, mientras que los veinte aminoácidos esenciales conocidos son todos L-aminoácidos, incluyendo la L-serina, imagen especular de la D-serina. La D-serina tiene alta afinidad por los lugares de unión de la glicina en los receptores NMDA y por ello la célula glial está equipada con una enzima capaz de transformar la L-serina en el neurotransmisor aminoácido D-serina, así como convertir esta de nuevo en L-serina; es denominada serina racemasa (Figura 4-21). De esta manera, la D-serina puede derivarse de L-serina o de glicina, que son transportadas al interior de la célula glial por sus propios transportadores. La glicina es convertida en L-serina mediante la acción de la enzima SHMT y la L-serina es convertida en D-serina por la serina racemasa (Figura 4-21). La D-serina así producida puede ser almacenada en algún tipo de vesículas en la célula glial para ser después liberada mediante transporte inverso, gracias al transportador glial de D-serina (o D-SER-T), y ser útil durante la neurotransmisión en sinapsis glutamatérgicas que contengan receptores NMDA. Las acciones de la D-serina son concluidas no solo mediante su recaptación sináptica, facilitada por el D-SER-T glial actuando hacia el interior de la neurona, sino también por medio de la enzima D-aminoácido oxidasa (DAO), que convierte la D-serina en hidroxipiruvato (Figura 4-21). Más adelante, se menciona un activador de la DAO producido por el cerebro conocido como activador de la D-aminoácido oxidasa (DAOA). Los genes que codifican al DAOA pueden ser unos de los genes reguladores más importantes de la base genética de la esquizofrenia, como se explica más adelante en la sección de hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia.

### Receptores de glutamato

Hay varios tipos de receptores glutamatérgicos (Figura 4-22 y Tabla 4-7), incluyendo la bomba de recaptación presináptica neuronal (transportador de aminoácidos excitadores, o TAAE) y el transportador de glutamato en las vesículas sinápticas (vGluT). Las propiedades de los distintos transportadores se explican en el Capítulo 2. Los llamados receptores de glutamato metabotrópicos están presentes tanto en las neuronas presinápticas como en las postsinápticas y están acoplados a proteína G (Figura 4-22). Los receptores acoplados a proteína G se han expuesto en el Capítulo 2.

Hay al menos ocho subtipos de receptores de glutamato metabotrópicos, que se organizan en tres grupos separados (Tabla 4-7). Las investigaciones apuntan a que los receptores metabotrópicos de los grupos II y III se localizan presinápticamente, donde tienen una función como autorreceptores para bloquear la liberación de glutamato (Figura 4-23). Las sustancias que estimulan estos autorreceptores presinápticos como agonistas *reducen* la liberación de glutamato y son potencialmente útiles como anticonvulsivantes y estabilizadores del humor y además protegen contra la excitotoxicidad del glutamato, como se explica más adelante. Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos del grupo I se localizan predominantemente en la postsinapsis donde pueden interactuar con otros receptores postsinápticos de glutamato, como los receptores de canal iónico regulado por ligando, facilitando y potenciando así la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica (Figura 4-22).

Los receptores de glutamato NMDA, AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico) y de kainato, denominados por el agonista que se une selectivamente a ellos, son todos miembros de la familia de receptores de canal iónico regulado por ligando (Figura 4-22 y Tabla 4-7). Estos canales iónicos regulados por ligando son también conocidos como receptores ionotrópicos o receptores acoplados a canal iónico (expuestos en el Capítulo 3). Todos ellos tienden a presentar una localización postsináptica y trabajan juntos para modular la neurotransmisión postsináptica excitatoria desencadenada por el glutamato. Específicamente, los receptores AMPA y kainato se encargan de la llamada neurotransmisión excitatoria rápida, ya que permiten que el sodio penetre en la neurona y la despolarice (Figuras 4-24). Los receptores de NMDA en estado de reposo están normalmente bloqueados por magnesio, que obtura su canal de calcio (Figura 4-25). Los receptores de NMDA son un interesante tipo de "detector de coincidencias" que puede abrirse y permitir el paso de calcio al interior de la neurona, dando lugar así a las acciones postsinápticas de la neurotransmisión glutamatérgica, únicamente cuando tres cosas ocurren al mismo tiempo: que el glutamato ocupe sus lugares de unión en el receptor NMDA, que la glicina o D-serina ocupen su lugar correspondiente en el receptor NMDA y que ocurra una despolarización, permitiendo que el tapón de mag-

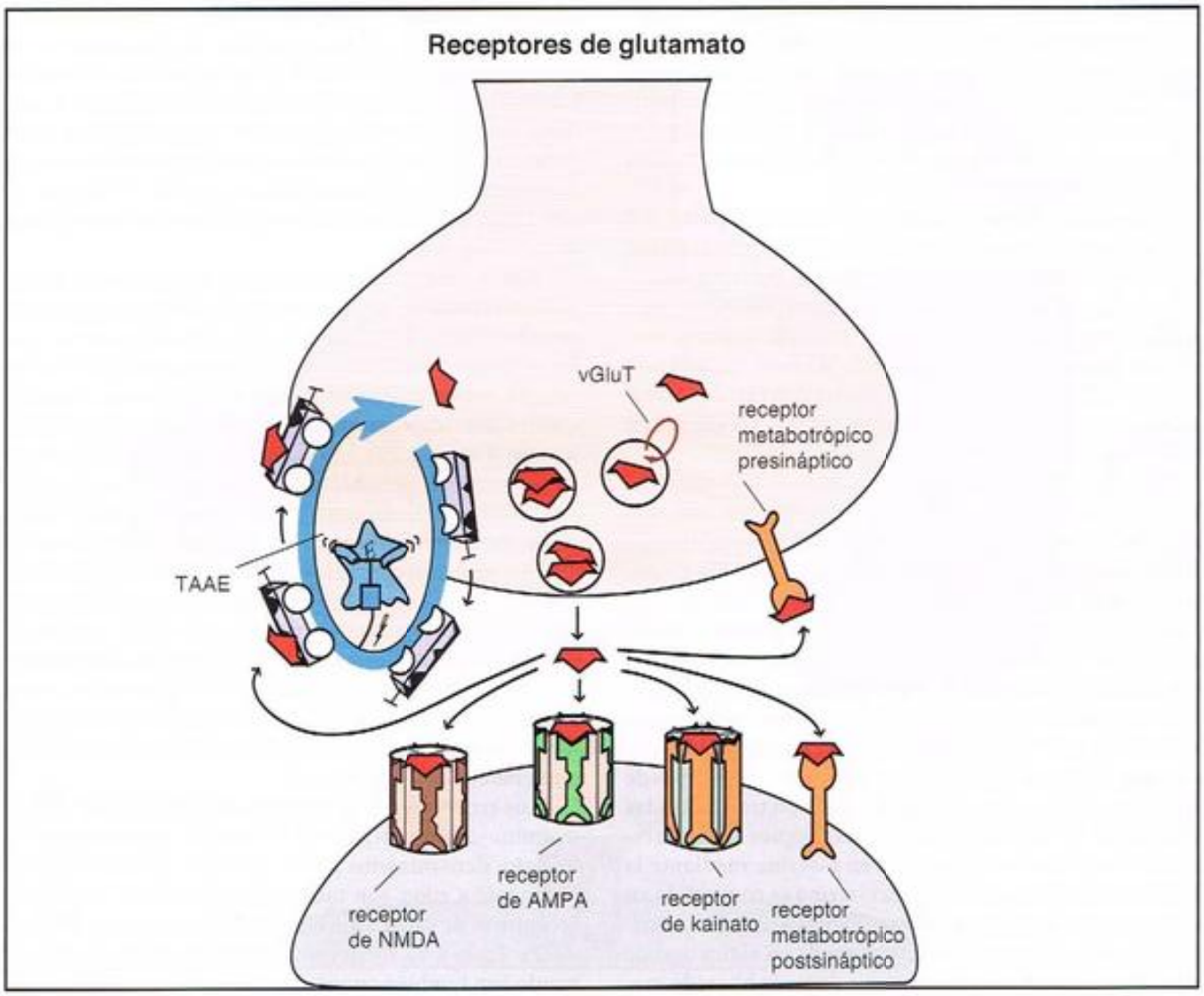



**Figura 4-22. Receptores de glutamato.** Aquí se muestran los receptores para el glutamato que regulan su neurotransmisión. El transportador de aminoácidos excitadores (TAAE) se localiza en la presinapsis y es responsable de eliminar el exceso de glutamato de la sinapsis. El transportador vesicular (v-Glu-T) introduce glutamato en las vesículas sinápticas, donde se almacena para ser usado en futuras neurotransmisiones. Los receptores metabotrópicos de glutamato (acoplados a proteína G) pueden encontrarse en la pre- o postsinapsis. Tres tipos de receptores de glutamato postsinápticos están acoplados a los canales iónicos, y son conocidos como canales iónicos regulados por ligando: receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores de kainato, todos denominados por el agonista que se acopla a ellos.

nesio sea retirado (Figuras 4-25 y 4-26). Algunas de las numerosas señales relevantes de los receptores de NMDA que son activadas cuando se abren los canales de calcio incluyen potenciación a largo plazo y facilitación de la plasticidad sináptica, como se explica más adelante en este capítulo.

### Principales vías glutamatérgicas del cerebro

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio ubicuo que parece ser capaz de excitar casi a cualquier neurona del cerebro; por este motivo, en algunas ocasiones, se lo denomina "interruptor general". Además, hay una media docena de vías glutamatérgicas específicas que tienen especial relevancia en psicofarmacología y especialmente para la fisiopatología de la esquizofrenia (Figura 4-27). Estas son:

a) Córtico-troncoencefálica.
b) Córtico-estriatal.
c) Hipocampal-estriatal.
d) Tálamo-cortical.

**Tabla 4-7** Receptores de glutamato

| **Metabotrópicos** | | | |
|---|---|---|---|
| Grupo I | mGluR1<br>mGluR5 | | |
| Grupo II | mGluR2<br>mGluR3 | | |
| Grupo III | mGluR4<br>mGluR6<br>mGluR7<br>mGluR8 | | |
| **Ionotrópicos (canales iónicos regulados por ligando; receptores acoplados a canal iónico)** | | | |
| **Clase funcional** | **Familia genética** | **Agonistas** | **Antagonistas** |
| AMPA | GluR1<br>GluR2<br>GluR3<br>GluR4 | Glutamato<br>AMPA<br>Kainato | |
| Kainato | GluR5<br>GluR6<br>GluR7<br>KA1<br>KA2 | Glutamato<br>Kainato | |
| NMDA | NR1<br>NR2A<br>NR2B<br>NR2C<br>NR2D | Glutamato<br>Aspartato<br>NMDA | MK801<br>Quetamina<br>PCP (fenciclidina) |

e) Córtico-talámica.
f) Córtico-cortical (directa).
g) Córtico-cortical (indirecta).

a) **Vías glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas**
Una vía glutamatérgica descendente muy importante se proyecta desde las neuronas córtico piramidales, a centros de neurotransmisión del troncoencéfalo, incluyendo los núcleos del rafe encargados de la neurotransmisión serotoninérgica, el área tegmental ventral (VTA) y la sustancia negra, de la dopaminérgica, y el *locus coeruleus*, de la noradrenérgica (vía A en la Figura 4-27). Esta vía es la proyección glutamatérgica córtico-troncoencefálica y es clave en la regulación de la liberación de neurotransmisores. Sobre todo, esta vía glutamatérgica descendente córtico troncoencefálica actúa como un freno en la vía dopaminérgica mesolímbica. La inervación de neuronas monoaminérgicas en el tallo cerebral por estas neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas *estimula* la liberación del neurotransmisor, mientras que la inervación de neuronas monoaminérgicas por estas neuronas córtico-glutamatérgicas excitatorias por medio de interneuronas gabaérgicas en el tallo cerebral *bloquea* la liberación de neurotransmisores.

b) **Vías glutamatérgicas corticoestriadas**
Una segunda eferencia glutamatérgica descendente de las neuronas piramidales es la que se proyecta al estriado (vía B en la Figura 4-27). Esta vía es conocida como la vía glutamatérgica corticoestriada, cuando se proyecta al estriado dorsal, o vía glutamatérgica córtico-*accumbens*, cuando se proyecta a un área específica del estriado ventral conocida como *nucleus accumbens*. En ambos casos, estas vías glutamatérgicas descendentes terminan en las neuronas GABA destinadas a una estación de relé en otra parte del complejo estriatal denominada *globus pallidus*.

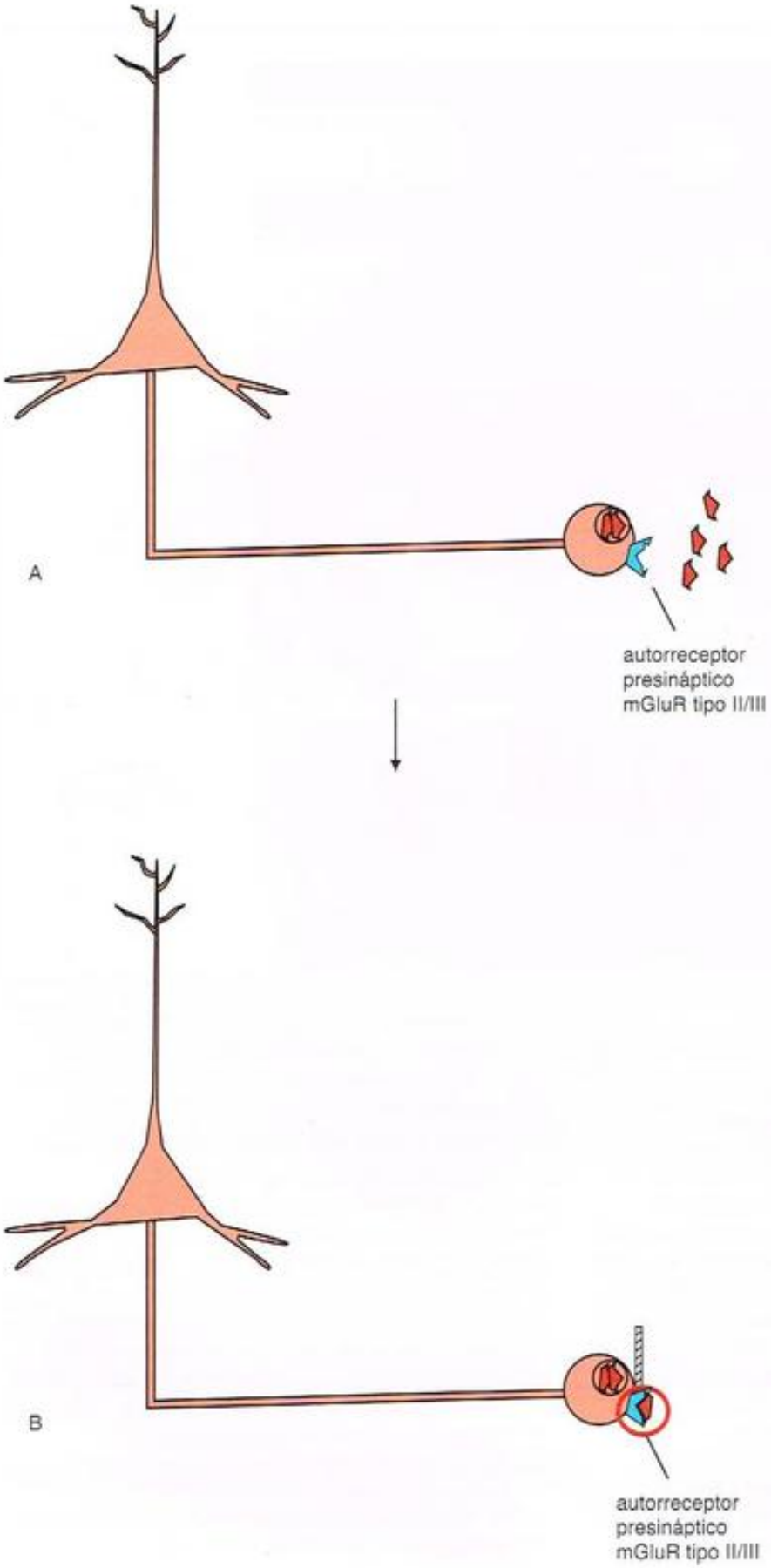



**Figura 4-23. Autorreceptores glutamatérgicos metabotrópicos.** Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos de los Grupos II y III pueden existir presinápticamente como autorreceptores para regular la liberación de glutamato. Cuando se elabora el glutamato en la sinapsis (A), está disponible para unirse al autorreceptor, el cual entonces inhibe la liberación de glutamato (B).

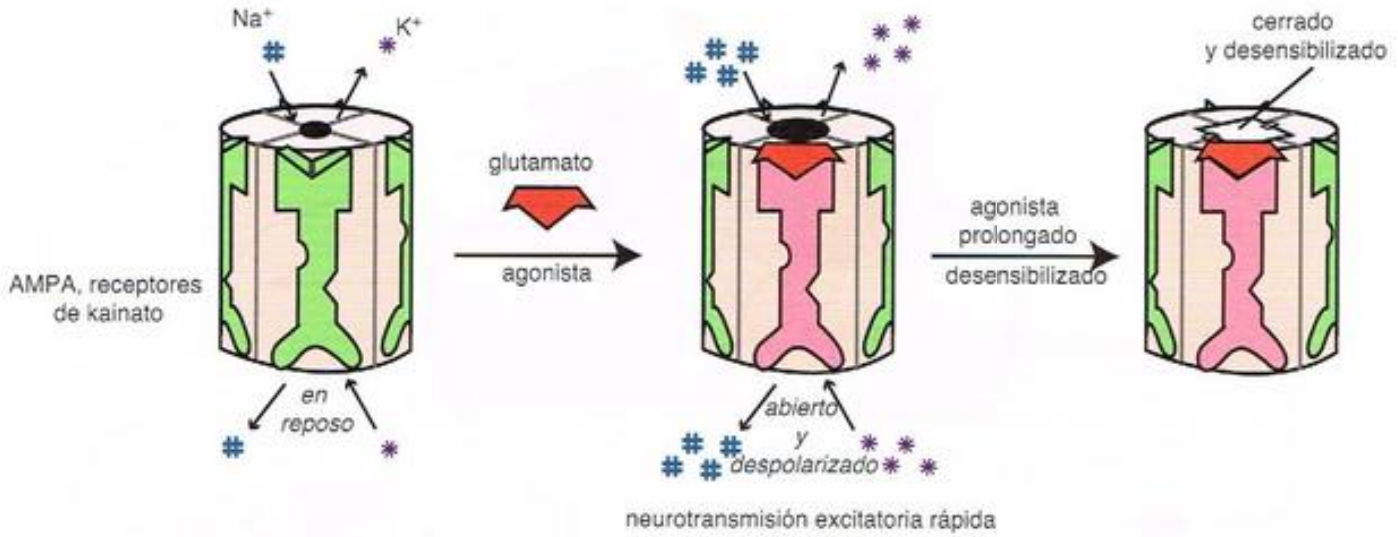



**Figura 4-24. Glutamato en AMPA y receptores de kainato.** A diferencia de los receptores NMDA, los receptores AMPA y kainato solo necesitan glutamato para unirse y hacer que se abra el canal. Esto conduce a una neurotransmisión excitatoria rápida y una despolarización de membrana. La unión mantenida del agonista glutamato dará lugar a una desensibilización del receptor, haciendo que se cierre el canal y que, transitoriamente, deje de tener respuesta al agonista.

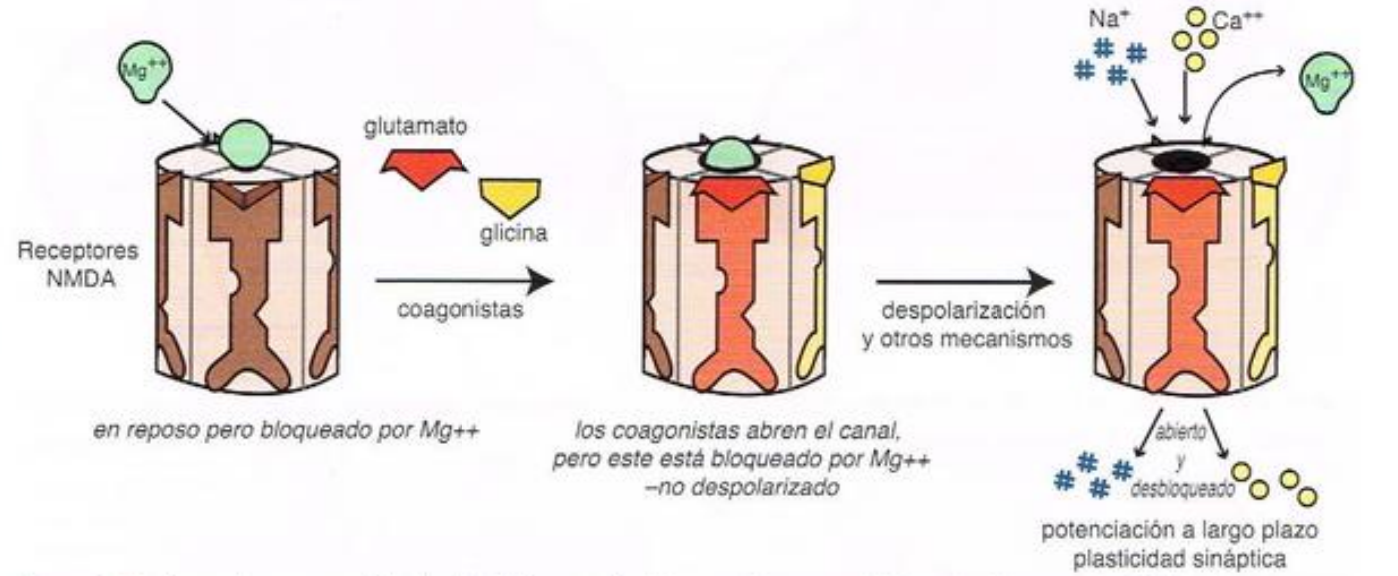



**Figura 4-25. Magnesio como modulador alostérico negativo.** El magnesio es un modulador alostérico negativo (NAM) en los receptores glutamatérgicos NMDA. La apertura de los receptores glutamatérgicos NMDA requiere la presencia de glutamato y glicina, uniéndose cada uno de ellos a una zona diferente del receptor. Cuando el magnesio también está unido y la membrana no está despolarizada, se impiden los efectos de glutamato y glicina y no se permite la apertura del canal iónico. Para que el canal se abra, la despolarización debe retirar el magnesio mientras que glutamato y glicina están unidos a sus zonas de unión en el complejo de canal iónico regulado por ligando.

c) **Vía glutamatérgica hipocampal-*accumbens*.** Otra vía glutamatérgica principal se proyecta desde el hipocampo al *nucleus accumbens* y se la conoce como vía glutamatérgica hipocampal-*accumbens* (C en la Figura 4-27). Existen teorías específicas que relacionan esta vía concreta con la esquizofrenia (ver a continuación). Como las vías glutamatérgicas córtico-estriatal y córtico-*accumbens* (B en la Figura 4-27), la proyección glutamatérgica hipocampal al *nucleus accumbens* también termina en las neuronas GABA que, por su parte, se proyectan a una estación de relé en el *globus pallidus*.

d) **Vía glutamatérgica talamo-cortical** Esta vía (vía D en la Figura 4-27) lleva información de vuelta desde el tálamo hasta el córtex, a menudo para procesar información sensorial.

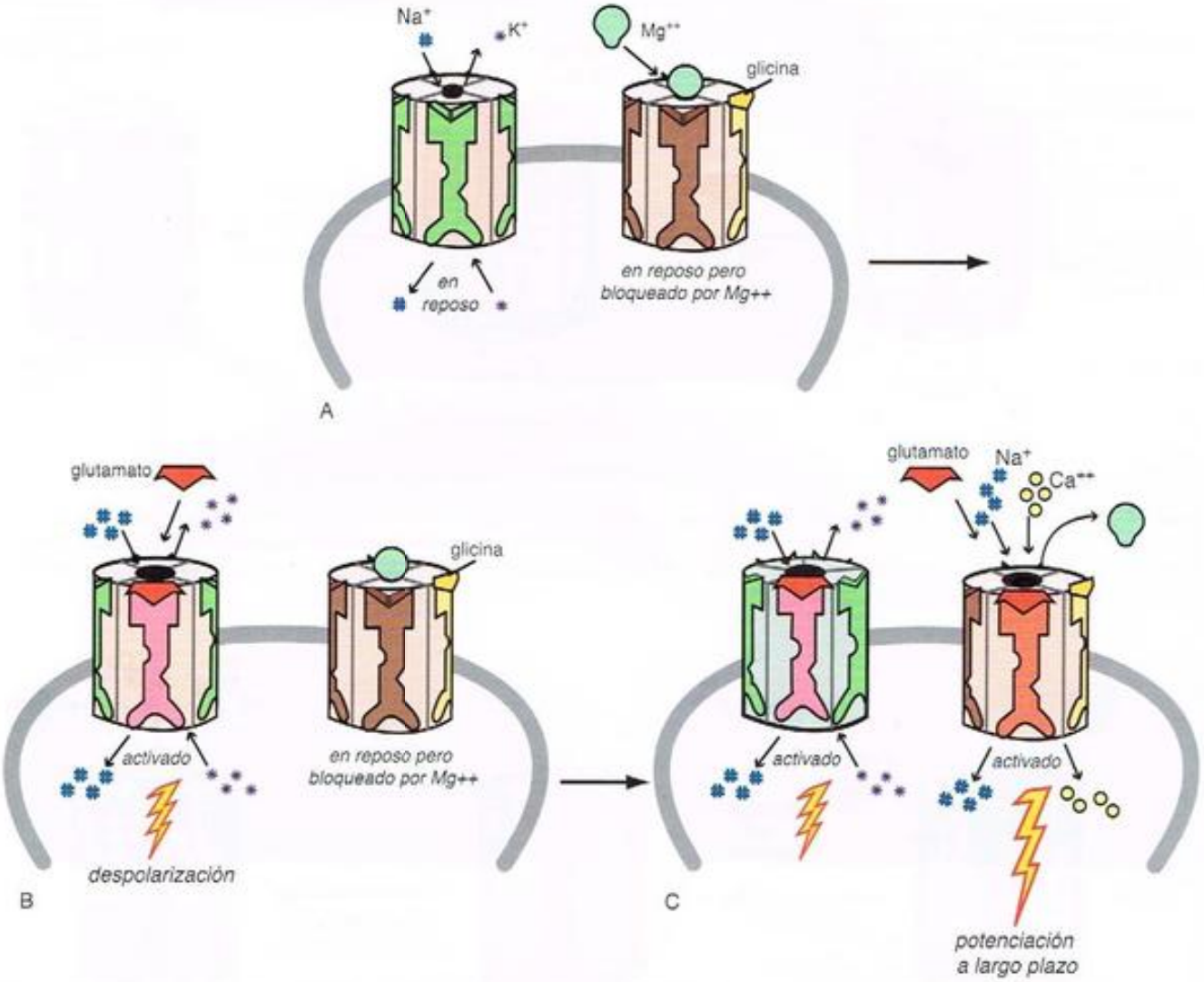



**Figura 4-26. Propagación de señal vía receptores glutamatérgicos.** (A) A la izquierda hay un recetor AMPA con su canal de sodio en estado de reposo, lo que permite la entrada de una mínima cantidad de sodio en la célula a cambio de potasio. A la izquierda hay un receptor NMDA con magnesio que bloquea el canal de calcio y glicina unida a su lugar de unión. (B) Cuando llega el glutamato, se une al receptor AMPA, haciendo que el canal de sodio se abra, aumentando así el flujo de sodio hacia dentro de la dendrita y de potasio hacia fuera. Esto hace que la membrana se despolarice y activa un impulso nervioso postsináptico. (C) La despolarización de la membrana retira el magnesio del canal de calcio. Esto, unido a la unión del glutamato al receptor NMDA en presencia de glicina, hace que se abra el receptor y permite el influjo de calcio. El influjo de calcio a través de los receptores NMDA contribuye a la potenciación a largo plazo, un fenómeno que podría intervenir en el aprendizaje a largo plazo, la sinaptogénesis y otras funciones neuronales.

e) **Vía glutamatérgica córtico-talámica**
Una quinta vía glutamatérgica, conocida como vía córtico-talámica, se proyecta directamente al tálamo (vía E en la Figura 4-27), donde podría orquestar la forma en que las neuronas reaccionan a información sensoriales.

f) **Vía glutamatérgica córtico-cortical directa**
Finalmente, existe un complejo de muchas vías glutamatérgicas presentes en el córtex (vías f y g en la Figura 4-27). Por un lado, las neuronas piramidales pueden excitarse entre sí en el córtex cerebral por medio de las entradas sinápticas directas desde su propio neurotransmisor glutamato (f en la Figura 4-27).

d) **Vía glutamatérgica córtico-cortical indirecta**
Por otro lado, una neurona piramidal puede inhibir a otra por medio de entradas indirectas, concretamente por medio de interneuronas que liberan GABA (g en la Figura 4-27).

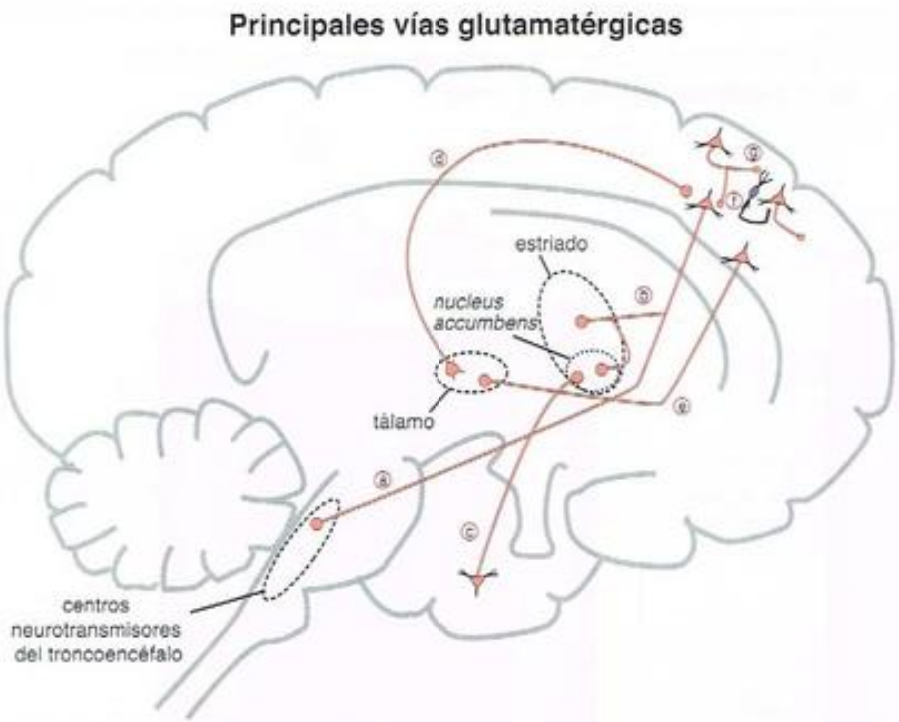



**Figura 4-27. Vías glutamatérgicas del cerebro.** Aunque el glutamato puede actuar virtualmente sobre cualquier neurona del cerebro, hay cinco vías glutamatérgicas particularmente relevantes para la esquizofrenia. (a) La proyección glutamatérgica **córtico-troncoencefálica** es una vía descendente que se proyecta desde las neuronas piramidales del cortex prefrontal a centros neurotransmisores del troncoencéfalo (rafe, *locus coeruleus*, área tegmental ventral, sustancia negra) y regula la liberación de neurotransmisores. (b) Otra vía descendente del glutamato se proyecta del córtex prefrontal al estriado (**vía glutamatérgica corticoestriada**) y al *nucleus accumbens* (vía glutamatérgica córtico-*accumbens*), y constituye la porción "córticoestriada" de los haces córticoestriado-talámicos. (c) Las **vías glutamatérgicas talamocorticales** son vías que ascienden desde el tálamo e inervan las neuronas piramidales del córtex. (d) Las vías glutamatérgicas córtico-talámicas descienden desde el córtex prefrontal al tálamo. (e) Las neuronas piramidales intracorticales se comunican entre sí por medio del neurotransmisor glutamato. Estas vías son conocidas como las **vías glutamatérgicas córtico-corticales.**

## Hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA en la esquizofrenia: quetamina y fenciclidina

Una de las hipótesis actuales más importantes sobre la causa de la esquizofrenia propone que la actividad del glutamato en NMDA es hipofuncional debido a anomalías en la formación de las sinapsis de NMDA glutamatérgicos durante el neurodesarrollo. La denominada "hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA en esquizofrenia" surge, en parte, de las observaciones de que cuando los receptores NMDA resultan hipofuncionales por la acción del antagonista del receptor NMDA fenciclidina (PCP) o quetamina (Figura 4-28), se produce un estado psicótico en individuos normales muy similar a los síntomas de la esquizofrenia. Hipotéticamente, las anomalías genéticas también producen hipofuncionalidad en los receptores NMDA y sus sinapsis originando la propia esquizofrenia. La anfetamina, que libera dopamina, también produce un estado psicótico de delirios y alucinaciones en personas normales similar al de los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Lo que hace tan atractiva la hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA en la esquizofrenia es que, a diferencia de las anfetaminas que provocan solo síntomas positivos, la PCP además mimetiza los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia como aislamiento social y disfunción ejecutiva. Otro aspecto atractivo de esta hipótesis es que también puede explicar la hipótesis de la dopamina en esquizofrenia, concretamente, como consecuencia de la hipofunción de los receptores NMDA.

## Hipótesis de la hipofunción de NMDA en la esquizofrenia: sinapsis de NMDA deficiente en interneuronas GABA dentro del córtex prefrontal

Aunque los receptores NMDA y sinapsis están presentes por todo el cerebro y PCP o quetamina los bloquean, existe una teoría actual bien asentada sobre la esquizofrenia que sugiere que la esquizofrenia podría estar causada por anomalías del neurodesarrollo en la formación

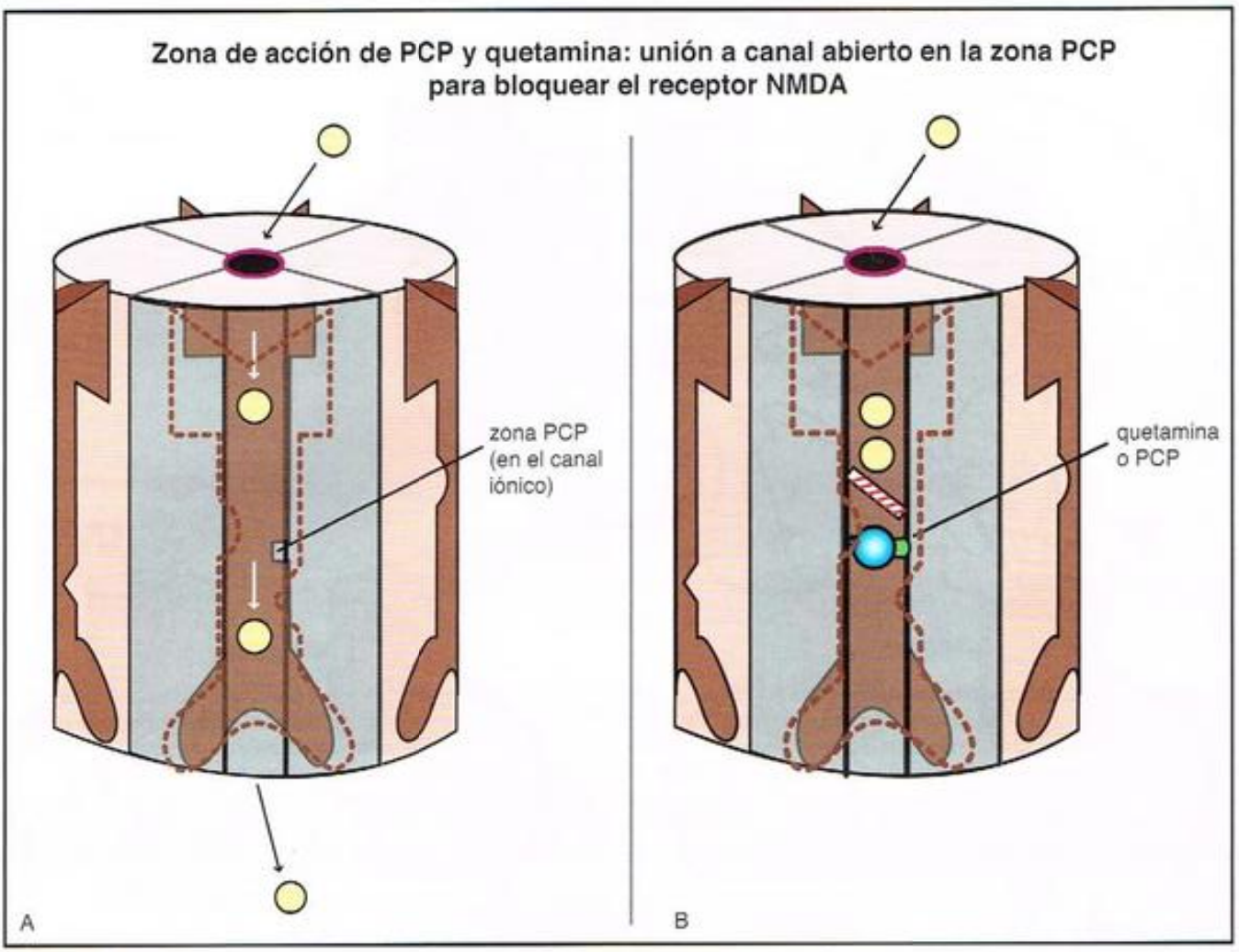



**Figura 4-28. Zona de acción de PCP y quetamina.** La quetamina anestésica se une a la conformación del canal abierto del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Concretamente, se une en una zona dentro del canal de calcio de este receptor, que suele denominarse zona PCP porque es también donde la fenciclidina (PCP) se une. El bloqueo de receptores NMDA podría evitar las acciones excitatorias del glutamato.

de las sinapsis glutamatérgicas en una zona específica: concretamente, en ciertas interneuronas GABA del córtex cerebral (ver G en la Figura 4-27 y también cuadro 1 en la Figura 4-29A y Figura 4-29B). Parecería que algo está mal en la programación genética de aquellas interneuronas GABA específicas que pueden ser identificadas en el córtex prefrontal como contenedoras de una proteína de unión de calcio denominada parvalbúmina (Figura 4-29B). Estas interneuronas GABA que contienen parvalbúmina serían socios postsinápticos defectuosos de la entrada del glutamato desde neuronas piramidales en el córtex prefrontal y formarían un receptor NMDA defectuoso que contiene conexiones sinápticas con neuronas piramidales entrantes (Figura 4-29B, cuadro 1; comparar con Figura 4-29A, cuadro 1). Así, presentan receptores NMDA con hipofunción en sus dendritas, sinapsis defectuosas entre los axones neuronales glutamatérgicos y las dendritas interneuronales GABA, y por tanto, una información glutamatérgica defectuosa de entrada a la interneurona GABA (Figura 4-29B, cuadro 1). Esta llamada "desconectividad" podría estar genéticamente programada desde una variedad de genes defectuosos que convergen en la formación de esta particular sinapsis NMDA.

Las interneuronas GABA que contienen parvalbúmina en el córtex prefrontal de pacientes con esquizofrenia tienen otros problemas como consecuencia de esta desconectividad, como que también presentan déficit en la enzima que elabora su propio neurotransmisor GABA (concretamente, disminución de la actividad de GAD67-ácido glutámico decarboxilasa), provocando un aumento compensatorio en la cantidad postsináptica de receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad $\alpha_2$ en el segmento inicial del axón postsináptico de las neuronas piramidales que inervan (Figura 4-29B, cuadro 2; comparar con Figura 4-29A, cuadro 2).

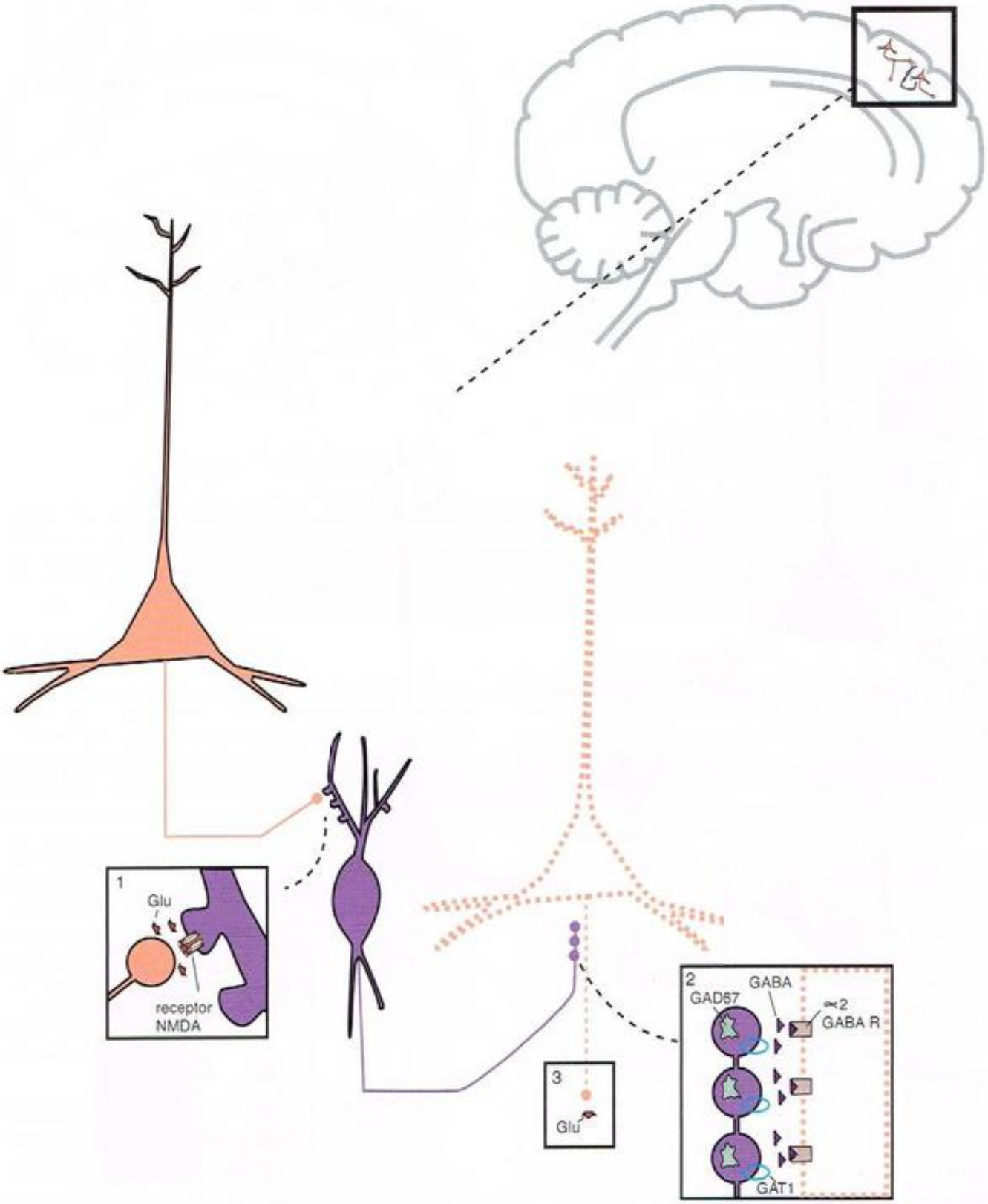



**Figura 4-29A. Zona hipotética de disfunción glutamatérgica en esquizofrenia, parte 1.** Aquí se muestra un detalle de las neuronas piramidales corticales que se comunican por medio de interneuronas GABAérgicas. (1) Se libera glutamato desde una neurona piramidal intracortical y se une a un receptor NMDA en una interneurona GABAérgica. (2) Entonces se libera GABA desde la interneurona y se une a receptores GABA del subtipo $\alpha_2$ que están ubicados en el axón de otra neurona piramidal glutamatérgica. (3) Esto inhibe la neurona piramidal, reduciendo así la liberación posterior de glutamato.

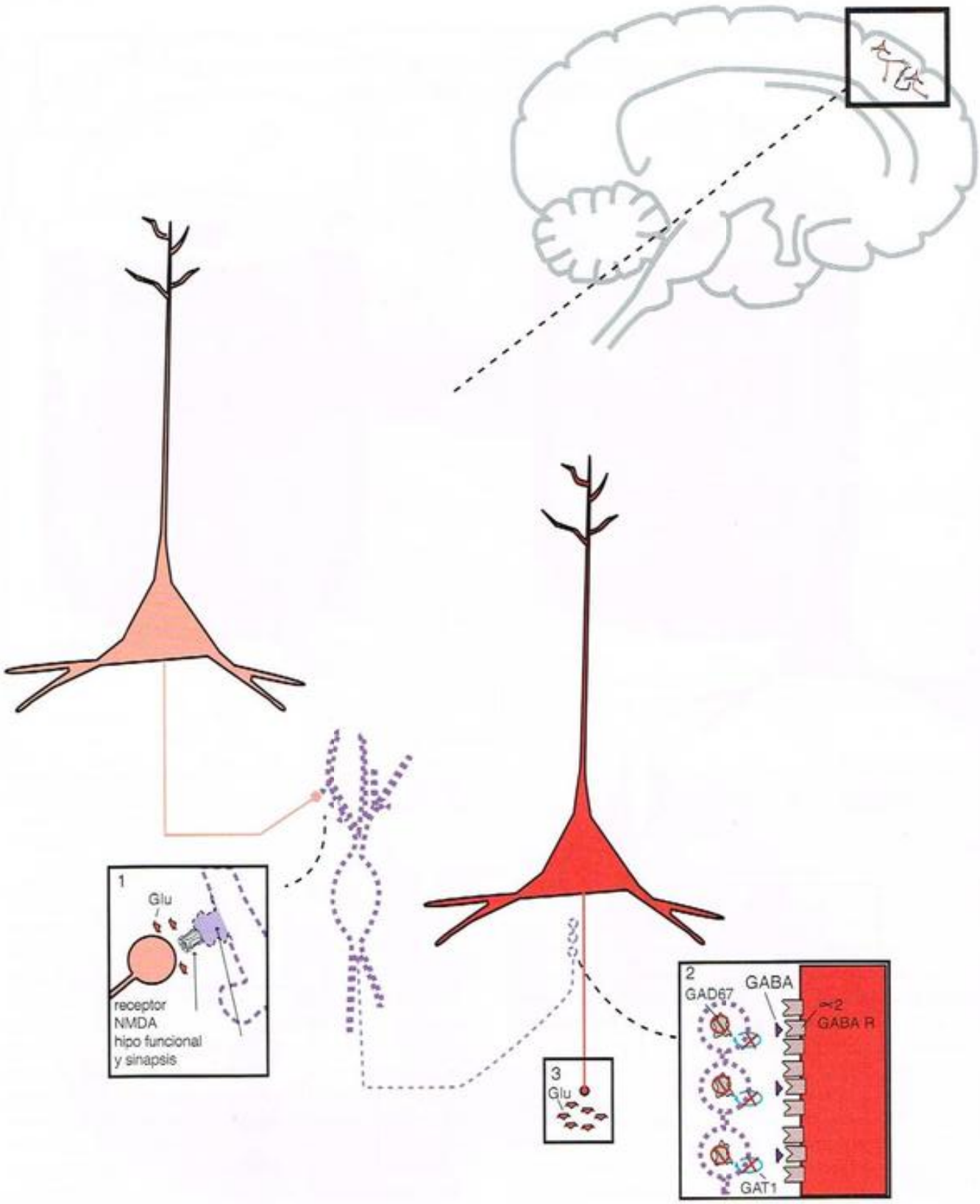



**Figura 4-29B. Zona hipotética de disfunción glutamatérgica en esquizofrenia, parte 2.** Aquí se muestra un detalle de las neuronas piramidales corticales comunicándose por medio de interneuronas GABAérgicas en presencia de receptores NMDA hipofuncionales. (1) El glutamato es liberado desde una neurona piramidal intracortical. Sin embargo, el receptor NMDA al que se une es hipofuncional, lo que impide que el glutamato ejerza su efecto pleno vía el receptor NMDA . (2) Esto impide la liberación de GABA desde la interneurona; así, la estimulación de receptores $\alpha_2$ GABA en el axón de otra neurona glutamatérgica no tiene lugar. (3) Cuando GABA no se une a los receptores $\alpha_2$ GABA en su axón, la neurona piramidal deja se ser inhibida y pasa a estar desinhibida y hiperactiva, liberando una cantidad excesiva de glutamato.

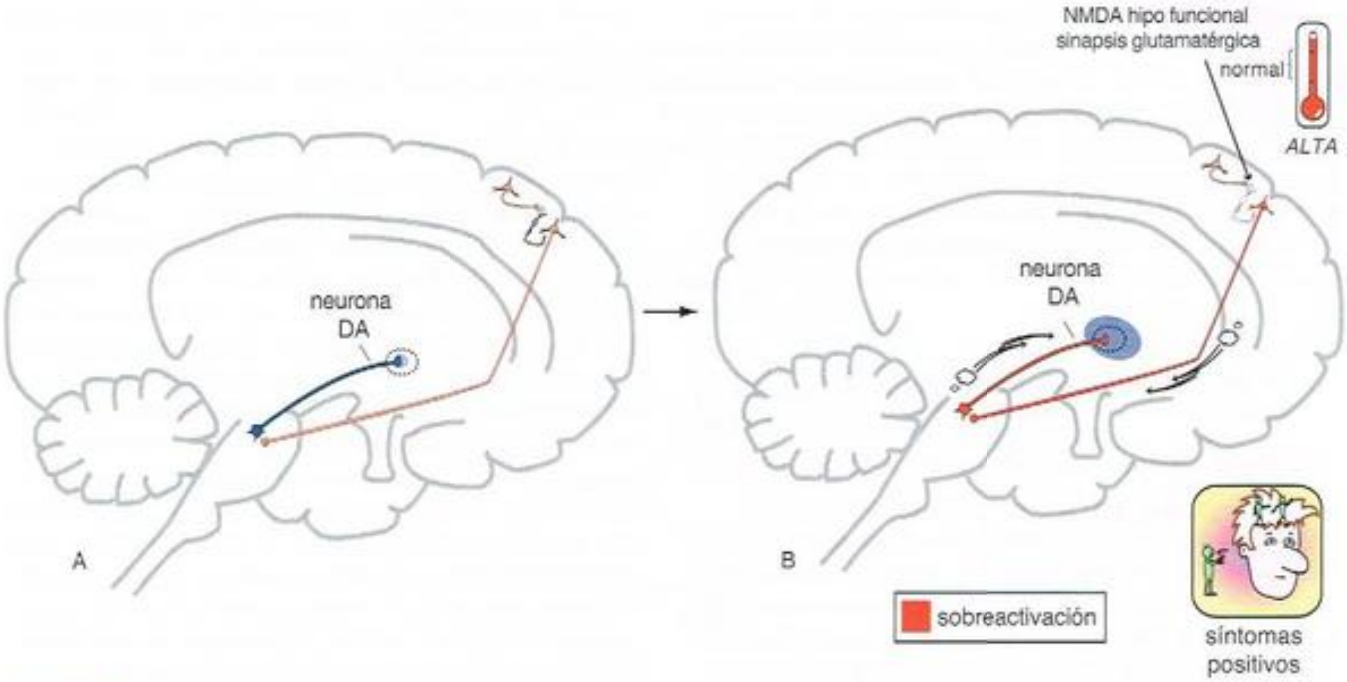


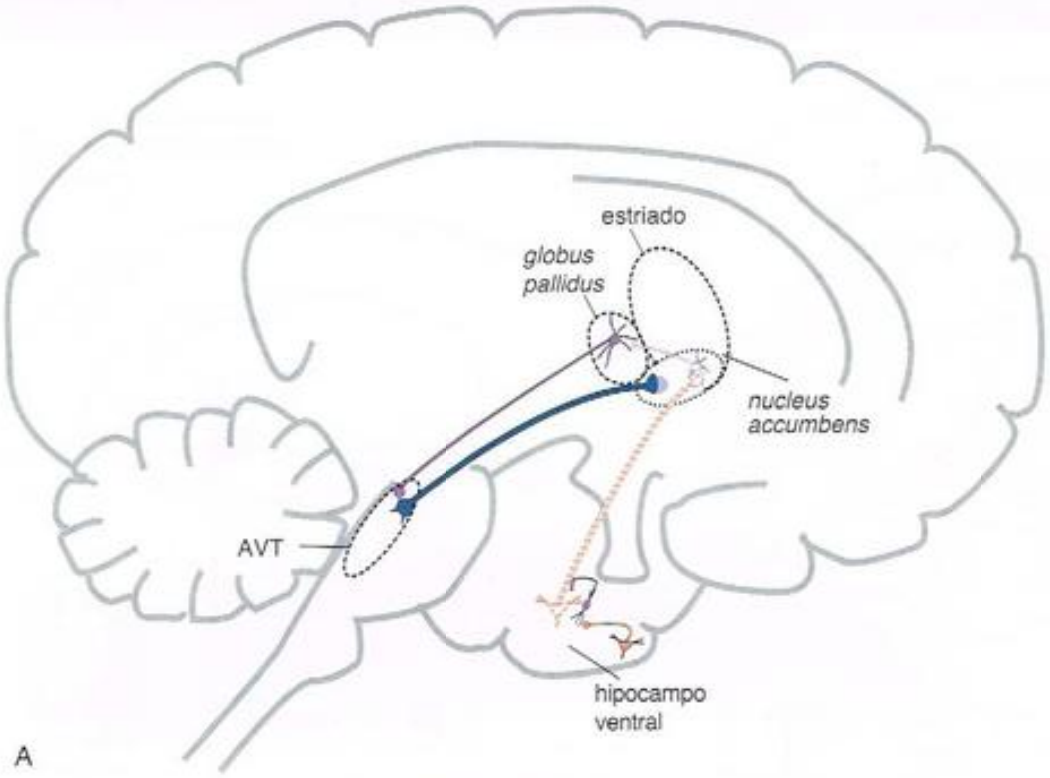

**Figura 4-30. Hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA y los síntomas positivos de la esquizofrenia, parte 1.** (A) Las proyecciones glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas se comunican directamente con la vía dopaminérgica mesocortical en el área tegmental ventral (VTA) para regular la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*. (B) Si existe hipoactividad de los receptores NMDA en las interneuronas GABA corticales, la vía córtico-troncoencefálica a la VTA estará hiperactivada, dando lugar a una liberación excesiva de glutamato en la VTA. Esto dará lugar a una estimulación excesiva de la vía dopaminérgica mesolímbica, y así a una liberación excesiva de dopamina en el *nucleus accumbens*. Esta es la base biológica teórica para la hiperactividad de dopamina mesolímbica que estaría asociada con los síntomas positivos de la psicosis.

¿Cuáles son las consecuencias de la hipotética desconectividad del glutamato con estas interneuronas GABA en particular? Cuando las interneuronas GABA que contienen parvalbúmina dejan de funcionar adecuadamente, no inhiben correctamente las principales neuronas piramidales glutamatérgicas en el córtex prefrontal, haciendo que esas neuronas de glutamato se vuelvan hiperactivas (Figura 4-29B cuadro 3; comparar Figura 4-29A cuadro 3). Esto interrumpe hipotéticamente el funcionamiento de las neuronas posteriores, especialmente dopamina neuronas (Figuras 4-30B, 4-31B y 4-32B, explicadas a continuación). De este modo, una sinapsis enferma en un circuito neuronal puede afectar al conjunto del circuito, desde la interneurona GABA y las neuronas de glutamato que inerva, hasta las neuronas de dopamina posteriores y más allá.

## Relación de la hipótesis de la hipofunción NMDA en esquizofrenia con la hipótesis dopaminérgica en esquizofrenia: síntomas positivos

Un complejo conjunto de interacciones permite al glutamato determinar la liberación de dopamina. Las vías glutamatérgicas que regulan las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales mostradas desde la Figura 4-11 a la 4-16 son fundamentales en la esquizofrenia. Las vías glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas regulan la producción de glutamato desde el córtex al centro neurotransmisor del tallo cerebral conocido como área ventral tegmental (AVT) tanto para la proyección de dopamina mesolímbica (vía A en Figura 4-27 y en Figura 4-30A) y para las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales (vía A en Figura 4-27 y en Figura 4-32A).

Primero, trataremos la regulación glutamatérgica de las neuronas de dopamina mesolímbicas (Figura 4-30). Al parecer, las neuronas de glutamato córtico-trocoencefálicas que inervan solo las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el AVT al *nucleus accumbens* –es decir, la vía dopaminérgica mesolímbica– inervan directamente esas neuronas de dopamina en particular (Figura 4-30A) y así, las estimulan. Podemos imaginar lo que ocurriría si estas neuronas glutamatérgicas anteriores estuvieran demasiado activas (Figuras 4-29B y 4-30B): causaría una hiperactividad en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas posteriores (Figura 4-30B). Esto es exactamente la hipótesis de lo que ocurre en la esquizofrenia. La hiperactividad dopaminérgica de estas neuronas dopaminérgicas mesolímbicas posteriores está asociada con los síntomas positivos de esquizofrenia, pero en realidad es hipotéticamente provocada por una desconectividad en las neuronas glutamatérgicas anteriores, concretamente una inervación glutamatérgica



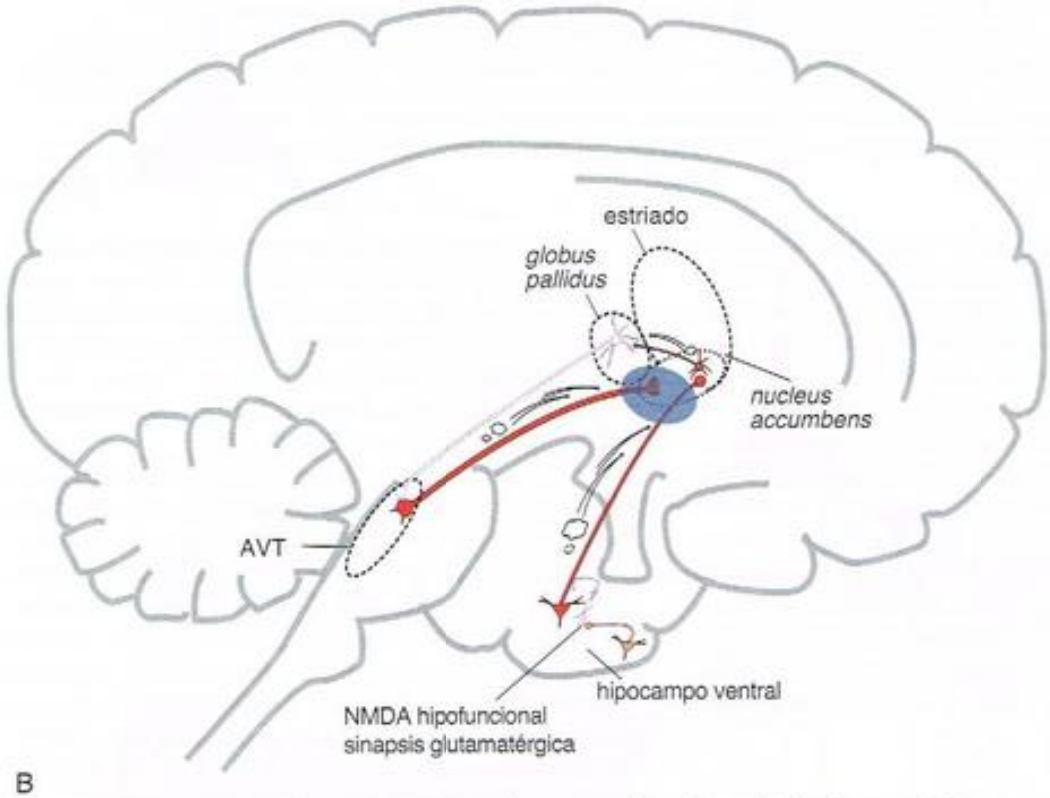




**Figura 4-31. Hipofunción del receptor NMDA y síntomas positivos de esquizofrenia, parte 2.** Los receptores NMDA hipofuncionales en las sinapsis glutamatérgicas del hipocampo ventral también pueden contribuir a la hiperactividad de dopamina mesolímbica. (A) El glutamato liberado en el hipocampo ventral se une al receptor NMDA en una interneurona GABAérgica, estimulando la liberación de GABA. GABA se une a los receptores en una neurona glutamatérgica piramidal que se proyecta al *nucleus accumbens;* esto inhibe la liberación de glutamato aquí. La relativa ausencia de glutamato en el *nucleus accumbens* permite una activación normal de la neurona GABAérgica que se proyecta al *globus pallidus,* lo que a su vez permite la activación normal de una neurona GABAérgica que se proyecta al AVT. Esto da lugar a una activación normal de la vía dopaminérgica mesolímbica desde el AVT al *nucleus accumbens.* (B) Si los receptores NMDA de las interneuronas GABA del área ventral hipocampal son hipoactivos, se sobreactivará entonces la vía glutamatérgica al *nucleus accumbens,* dando lugar a una liberación excesiva de glutamato en el *nucleus accumbens.* Esto llevará a la estimulación excesiva de neuronas GABAérgicas que se proyectan al *globus pallidus,* lo que a su vez inhibirá la liberación de GABA desde el *globus pallidus* al AVT. Esto producirá la desinhibición de la vía dopaminérgica mesolímbica y así una libración excesiva de dopamina en el *nucleus accumbens.*

del neurodesarrollo defectuosa e hipofuncional de interneuronas GABA que contienen parvalbúmina en las sinapsis que contienen el receptor NMDA (Figura 4-29B y 4-30B).

También es posible que la desconectividad de las neuronas glutamatérgicas anteriores en el *hipocampo* contribuya a la hiperactividad de dopamina mesolímbica posterior a través de un circuito de cuatro neuronas (Figura 4-31A). Ese circuito está formado por: 1) la interneurona GABA, que contiene parvalbúmina hipocampal desconectada y defectuosa, yendo hacia 2) la neurona glutamatérgica hipocampal que se proyecta al *nucleus accumbens;* después esa neurona se proyecta a dos neuronas GABA espinosas en secuencia, 3) la primera neurona GABA espinosa va desde el *nucleus accumbens* al *globus pallidus* y finalmente (4) la segunda neurona GABA espinosa va desde el *globus pallidus* al AVT (Figura 4-31A). La pérdida de la función glutamatérgica adecuada en las interneuronas GABA que contienen parvalbúmina hipocampal podría dar lugar a una producción hiperactiva de glutamato desde las neuronas glutamatérgicas que se proyectan por este circuito a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en el AVT, con la consecuente hiperactividad dopaminérgica y síntomas positivos de esquizofrenia (Figura 4-31B). La estimulación de dos neuronas GABA en secuencia tiene un efecto neto de desinhibición (inhibición de inhibición) en el AVT, el mismo resultado que la estimulación directa (tal como quedó ilustrado para el córtex prefrontal en la Figura 4-30A). La conclusión es que una producción excesiva de glutamato aguas arriba desde el córtex prefrontal o el hipocampo puede contribuir a la hiperactividad dopaminérgica posterior y a los síntomas positivos de esquizofrenia.

## Relación de la hipótesis de hipofunción de NMDA en la esquizofrenia con la hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia: síntomas negativos

A continuación, trataremos la regulación glutamatérgica de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales (Figura 4-32). Al parecer, las neuronas glutamatérgicas en la vía córtico-troncoencefálica que regulan las neuronas dopaminérgicas del AVT, que se proyectan únicamente al córtex prefrontal –vía dopaminérgica mesocortical (Figura 4-32A)–, son diferentes a las que regulan las neuronas dopaminérgicas del AVT que se proyectan al *nucleus accumbens* como a la vía dopaminérgica mesolímbica

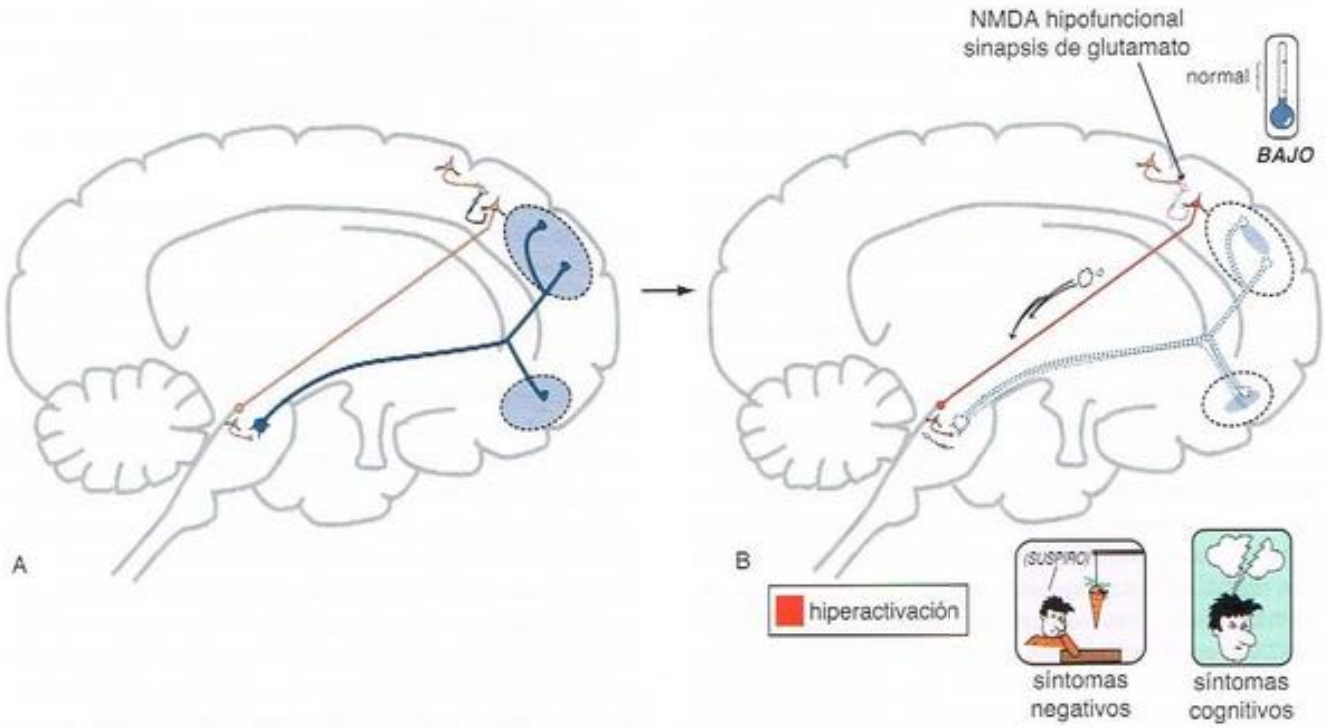



**Figura 4-32. Hipofunción del receptor NMDA y síntomas negativos de esquizofrenia.** (A) La proyección de glutamato troncoencefálico cortical se comunica con la vía dopaminérgica mesocortical en el área ventral tegmental (AVT) vía interneuronas piramidales, regulando así la liberación de dopamina en el córtex prefrontal. (B) Si los receptores NMDA de las interneuronas GABA corticales son hipoactivos, entonces la vía córtico-troncoencefálica al AVT quedará hiperactivada, dando lugar a una liberación excesiva de glutamato en el AVT. Esto dará lugar a una estimulación excesiva de las neuronas piramidales del tallo cerebral, que a su vez producirá la inhibición de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales. Esto reduce la liberación de dopamina en el córtex prefrontal y es la base biológica teórica de los síntomas negativos de psicosis.

(Figura 4-30A). Así, diferentes poblaciones de neuronas glutamatérgicas regulan las diferentes poblaciones de neuronas dopaminérgicas. Las neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas destinadas a la regulación de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales en el AVT no las inervan directamente (Figura 4-32A) como hacen las neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas destinadas a la regulación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en el AVT (Figura 4-30A). En su lugar, las neuronas glutamatérgicas que regulan las neuronas dopaminérgicas mesocorticales lo hacen inervando indirectamente una interneurona GABA inhibitoria que inerva por sí misma las neuronas dopaminérgicas mesocorticales (Figura 4-32A). Así, la activación de estas neuronas glutamatérgicas concretas conduce primero a la activación de interneuronas GABA, las cuales después inhiben las neuronas dopaminérgicas mesocortical (Figura 4-32A). Podemos imaginar lo que ocurriría si estas neuronas glutamatérgicas fueran demasiado activas (Figura 4-29B y 4-32B): se produciría una hipoactividad de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales (Figura 4-31B). Esta es exactamente la hipótesis propuesta para la esquizofrenia. La hipoactividad dopaminérgica de estas neuronas mesocorticales dopaminérgicas está asociada con los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Esto es hipotéticamente provocado por la misma desconectividad aguas arriba del glutamato con las interneuronas GABA que produce la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, concretamente la anomalía del neurodesarrollo en la glutamato inervación de las interneuronas GABA que contienen parvalbúmina en sus sinapsis NMDA (Figuras 4-29B y 4-30B). Solo en este caso afecta a una población diferente de neuronas glutamatérgicas en el córtex prefrontal y con diferentes consecuencias aguas abajo: concretamente, la producción de síntomas negativos y cognitivos de esquizofrenia más que síntomas positivos.

Diferentes poblaciones de proyecciones glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas regulan así la liberación de dopamina desde las proyecciones mesocorticales y mesolímbicas de dopamina, aunque parece que esta regulación es lo opuesto para las neuronas glutamatérgicas que regulan la vía dopaminérgica mesolímbica en comparación con las neuronas glutamatérgicas que regulan la vía dopaminérgica mesocortical (comparar Figuras 4-30A y 4-32A), todo ello debido a la presencia o ausencia de una interneurona GABA en el AVT.

## Neurodesarrollo y genética en la esquizofrenia

¿Qué es lo que causa la esquizofrenia? La naturaleza (es decir, la genética) o la crianza (es decir, el entorno o epigenética)? La respuesta moderna parece ser que ambas. Las teorías modernas de la esquizofrenia ya no proponen que un único gen provoque la esquizofrenia (*pura natura*) (Figura 4-33) más de lo que podría hacerlo una mala madre (*pura nurtura*). Más bien parece más probable que la esquizofrenia sea una "conspiración" entre muchos genes y muchos factores de estrés ambiental lo que cause el desarrollo anormal de las conexiones cerebrales a lo largo de la vida. De hecho, no solo no hay un único gen para la esquizofrenia (o para cualquier otro trastorno psiquiátrico principal) (Figura 4-33), sino que no hay un único gen para cualquier síntoma psiquiátrico, conductas, personalidades o temperamentos específicos, (Figura 4-34). Los genes no codifican enfermedades mentales o síntomas psiquiátricos, sino que codifican proteínas (Figura 4-35). En la actualidad, se cree que las enfermedades mentales están relacionadas en parte con la herencia de una cartera completa de muchos genes que conllevan riesgo de enfermedad mental, especialmente en combinación, y preparan el escenario para una enfermedad mental, pero no causan la enfermedad mental *per* se (Figura 4-36). En la esquizofrenia, múltiples genes de riesgo codifican hipotéticamente anomalías moleculares sutiles (Figura 4-35), pudiendo permanecer clínicamente silenciosas hasta que el estrés derivado del entorno pone una carga sobre estos genes defectuosos y también hace incluso que los genes normales se expresen cuando deberían permanecer en silencio o viceversa (Figura 4-36), un proceso llamado epigenética (explicado brevemente en el Capítulo 1: Figura 1-30).

Así, las enfermedades mentales se deben no solo a genes que son anormales en su ADN y en la función de las proteínas que codifican, sino también a genes normales que hacen proteínas con funcionamiento normal pero son activados o silenciados en un momento inadecuado por el entorno (*natura* y *nurtura*, Figura 4-36). En el caso de la esquizofrenia, el problema parece ser la "desconectividad" de neuronas, particularmente en el hipocampo y córtex prefrontal y particularmente en la sinapsis glutamatérgica con los receptores NMDA que se vuelven hipofuncionales. El estrés, las experiencias traumáticas, el aprendizaje, las experiencias sensoriales, la privación del sueño, toxinas y fármacos son ejemplos de cómo los genes normales, como los que regulan la formación y eliminación de la sinapsis, son activados y desactivados por el entorno (Figura 4-36). El consumo de cannabis es un factor de estrés ambiental particularmente pernicioso para las personas vulnerables a la esquizofrenia. Todos estos son ejemplos de la noción de desarrollo "dependiente de experiencia" de conexiones sinápticas, algo que es hipotéticamente anormal en la esquizofrenia, tanto desde las experiencias que el paciente podría tener como desde los genes que responden a estas experiencias. Así, en la es-

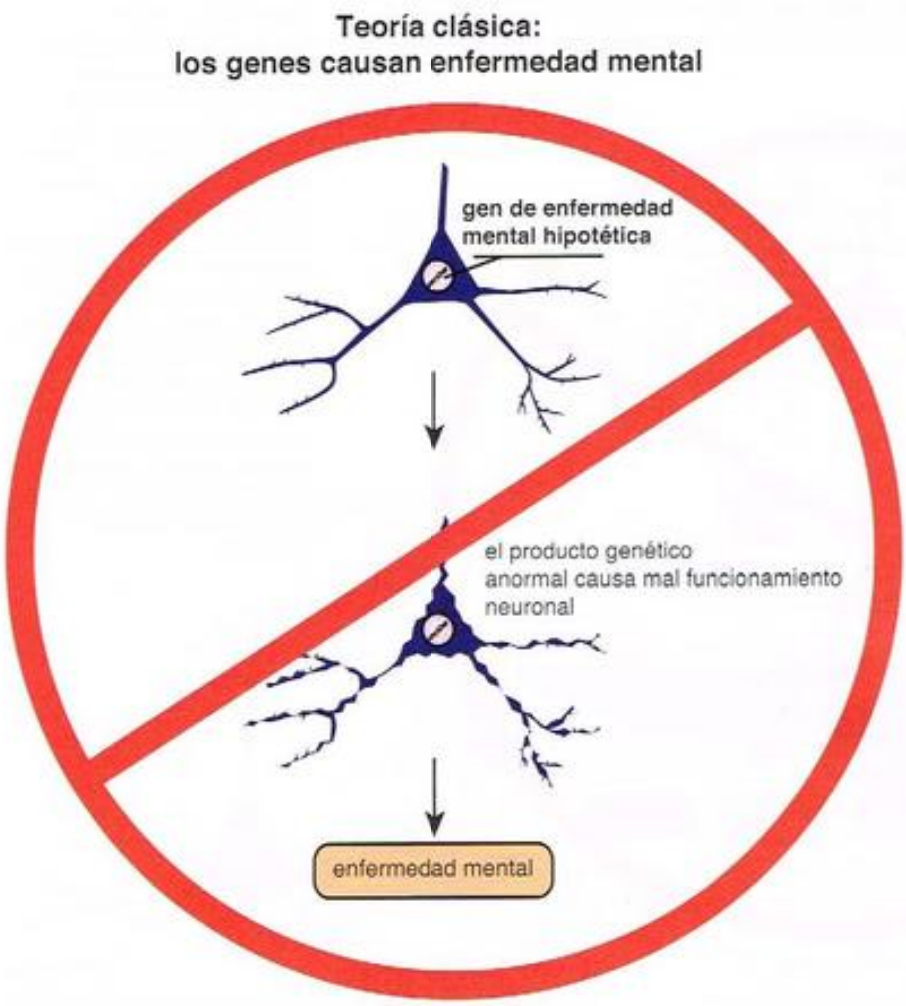



**Figura 4-33. Teoría clásica de la enfermedad heredada.** Según la teoría clásica de la enfermedad heredada, un único gen anormal puede provocar una enfermedad mental. Es decir, un gen anormal produciría un producto genético anormal, que, a su vez, daría lugar a un mal funcionamiento neuronal que directamente cause una enfermedad mental. Sin embargo, no se ha identificado ningún gen así, y se descarta que se pudiera llegar a descubrir. Esto se representa con el signo de "prohibido" sobre esta teoría.

quizofrenia un individuo no solo hereda hipotéticamente muchos genes anormales, que pueden converger en la formación de la sinapsis glutamatérgica que contiene el receptor NMDA, sino que teóricamente tiene experiencias notables a partir de un entorno estresante que causan la expresión anormal o el silencio anormal de genes perfectamente normales, ello en la secuencia justa para provocar esta enfermedad (Figura 4-36).

La mejor evidencia de que el entorno participa en la aparición de la esquizofrenia es que solo la mitad de los gemelos idénticos entre los pacientes con esquizofrenia también tienen esquizofrenia. Tener genes idénticos por lo tanto no es suficiente para causar esquizofrenia, pero presumiblemente la epigenética entra también en juego de tal modo que el gemelo afectado no solo exprese algunos genes anormales que el gemelo no afectado podría no expresar, sino que exprese o silencie también algunos genes normales en el momento equivocado de forma que todos estos factores juntos causen esquizofrenia en un gemelo pero no en el otro.

La mejor evidencia de la función de genes de desconectividad en la esquizofrenia es la convergencia de evidencia que implica múltiples genes que regulan no solo la conectividad neuronal en general, sino también la formación y eliminación de la sinapsis glutamatérgica en particular (Tabla 4-8). Entre estos se incluye la *disbindina*, la *neuregulina*, el *ErbB4* y el *DISC1*, entre otros (Figuras 4-36 y 4-37). La disbindina, también conocida como proteína 1 de unión a distrobrevina, participa en la formación de estructuras sinápticas y en la regulación de la actividad del transportador vesicular de glutamato, vGluT. La neuregulina participa en la migración neuronal, en la génesis de células gliales y en la consiguiente mielinización de neuronas por glía. La neuregulina también activa un sistema de señalización ErbB4 que está colocalizado con los receptores NMDA. Estos receptores *ErbB4* también interactúan con la densidad postsináptica de la sinapsis glutamatérgica y podrían participar en la mediación de la neuroplasticidad activada por los receptores NMDA. Tanto la disbindina como la neuregulina afectan a la formación y

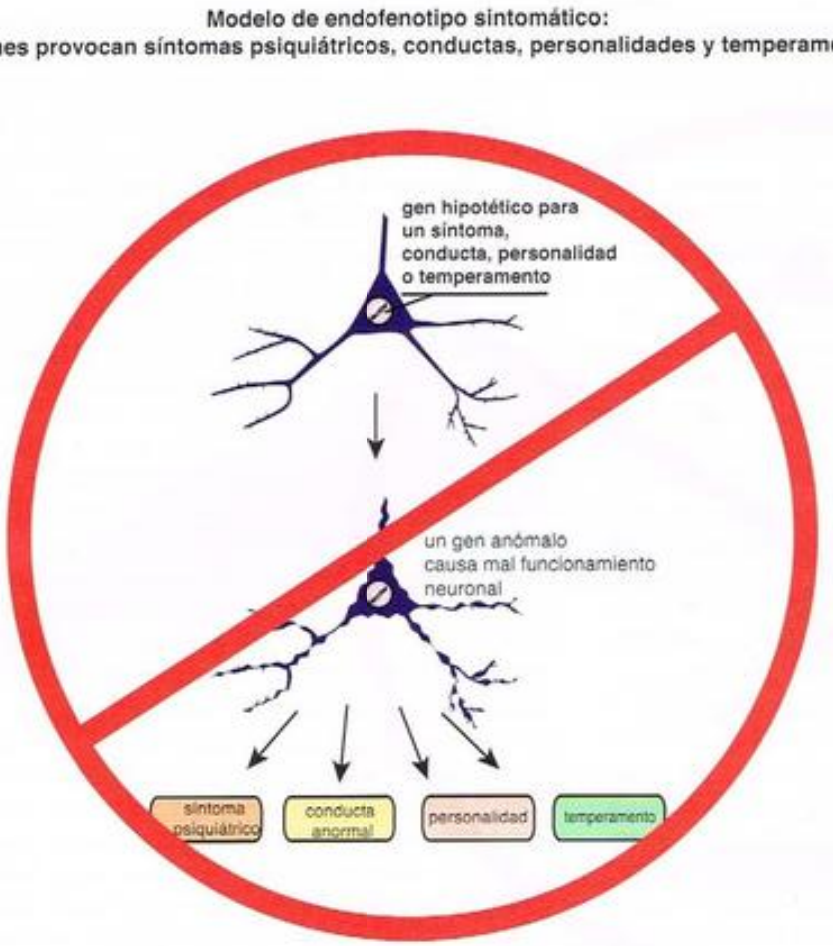



**Figura 4-34. Modelo endofenotipo sintomático.** Otra teoría, la del modelo de endofenotipo sintomático, postula que, más que causar enfermedad mental, los genes causarían síntomas, conductas, personalidades o temperamentos individuales. Así, un gen anómalo que codifique un síntoma, conducta o rasgo, causaría un mal funcionamiento neuronal que daría lugar a ese síntoma, conducta o rasgo. Sin embargo, no se han identificado genes para personalidad o conducta y ya no se espera llegar a tal descubrimiento –indicado con la señal de prohibido sobre esta teoría.

función de la densidad postsináptica, un conjunto de proteínas que interactúan con la membrana postsináptica para aportar elementos regulatorios tanto estructurales como funcionales para la neurotransmisión como para los receptores NMDA. El *DISC1* (afectado en esquizofrenia 1) está acertadamente denominado por un gen afectado relacionado con la esquizofrenia que elabora una proteína que participa en la neurogénesis, migración neuronal y organización dendrítica y también afecta al transporte de vesículas sinápticas en terminales nerviosos glutamatérgicos presinápticos y regula la señalización cAMP, que afectaría a las funciones de neurotransmisión de glutamato mediadas por los receptores glutamatérgicos metabotrópicos.

La *disbindina*, el *DISC1* y la *neurregulina*, los tres afectan a la formación normal de sinapsis. Todos afectan al número de receptores NMDA al alterar el tráfico de receptores NMDA a la membrana postsináptica, el enlace del receptor NMDA en esa membrana y la endocitosis del receptor NMDA que hace circular los receptores fuera de la membrana postsináptica para eliminarlos. Así, resulta fácil observar cómo múltiples anomalías genéticas o epigenéticas en la expresión de estos genes particulares podrían dar lugar a una desconectividad de neuronas glutamatérgicas en esquizofrenia (Figuras 4-37 y 4-38).

Otros genes de riesgo implican proteínas específicas que regulan directamente la sinapsis glutamatérgica y, si hay una expresión anómala, se podría añadir a la perturbación de una sinapsis glutamatérgica de NMDA con desconectividad y disfunción (Figura 4-38). Por ejemplo, el gen para los códigos DAOA (activador D-amino ácido oxidasa) para una proteína que activa la enzima DAO (D-amino ácido oxidasa). La DAO degrada el cotransmisor D-serina que actúa en la sinapsis glutamatérgica y en los receptores NMDA. La DAOA activa esta enzima DAO, de modo que se podría esperar que las anomalías en el gen para la DAOA alteren el metabolismo de D-serina. Esto, a su vez, alteraría la neurotransmisión glutamatérgica en los receptores NMDA. Otro gen con susceptibilidad para esquizofrenia, activo directamente en la sinapsis glutamatérgica es *RSG4* (regulador de proteína G de señalización) y el producto de este gen también afecta a la señalización del receptor glutamatérgico metabotrópico o señalización a través del sistema de transducción de señal acoplado a proteína G.

Normalmente, cuando las sinapsis de glutamato están activas, sus receptores NMDA desencadenan un fenómeno eléctrico conocido como potenciación a largo plazo (LTP).

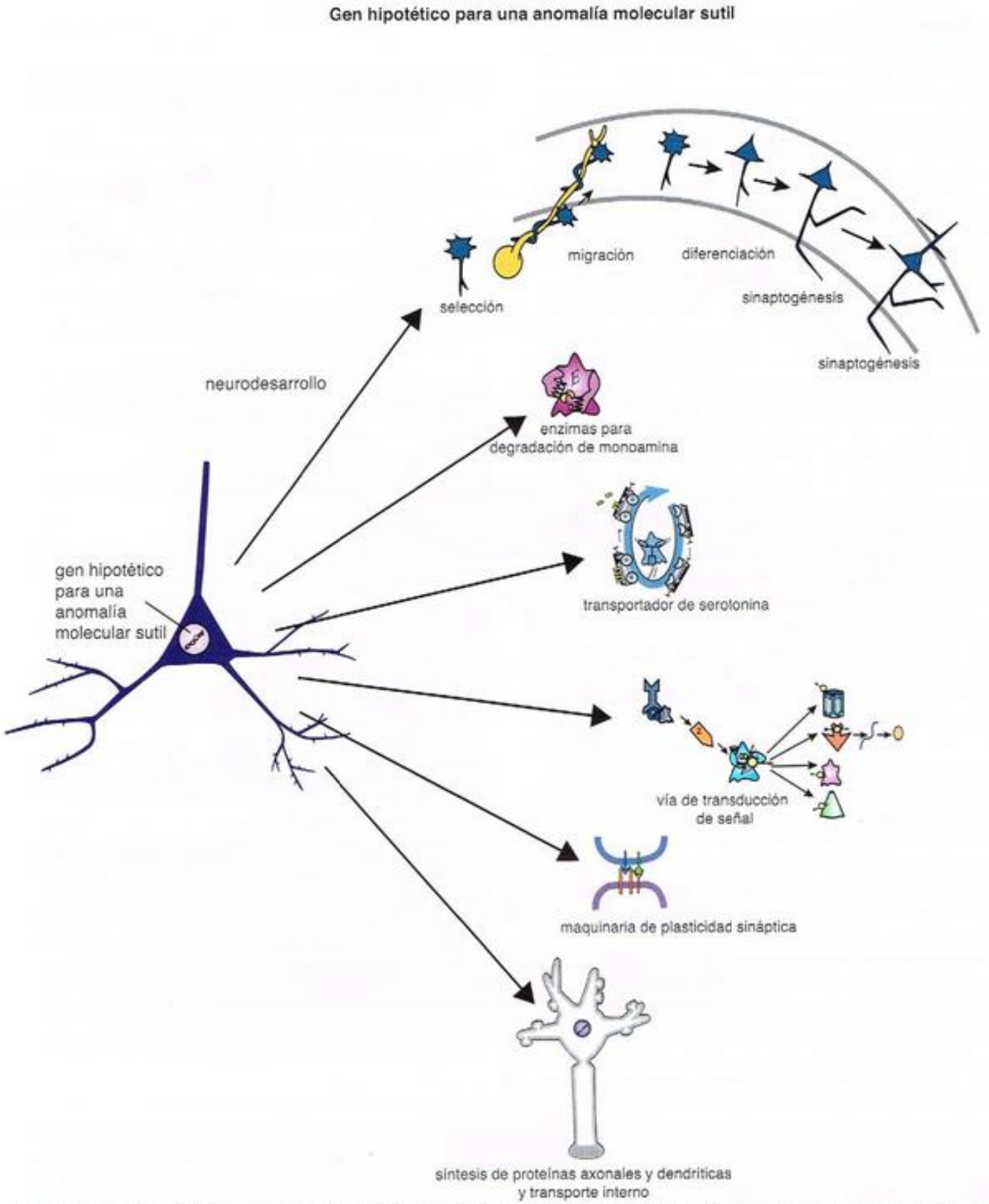



**Figura 4-35. Anomalías moleculares sutiles.** Los genes no codifican enfermedades mentales directamente, conductas, o personalidades, sino que codifican proteínas. En algunos casos, los genes pueden producir proteínas alteradas genéticamente que codifican sutiles anomalías moleculares que, a su vez, estarían relacionadas con el desarrollo de síntomas psiquiátricos. Así, un gen puede codificar una anomalía en el proceso de neurodesarrollo o en la síntesis o actividad de enzimas, transportadores, receptores, componentes de transducción de señal, maquinaria de plasticidad sináptica y otros componentes neuronales. Cada sutil anomalía molecular podría conllevar un riesgo para el desarrollo de enfermedad mental, más que causar directamente una enfermedad mental.

**_Natura_ vs. _nurtura_: genética más epigenética como modelo de estrés - diatesis en esquizofrenia:**
*demasiadas desviaciones genéticas combinadas con demasiados factores de estrés dan lugar a la esquizofrenia*

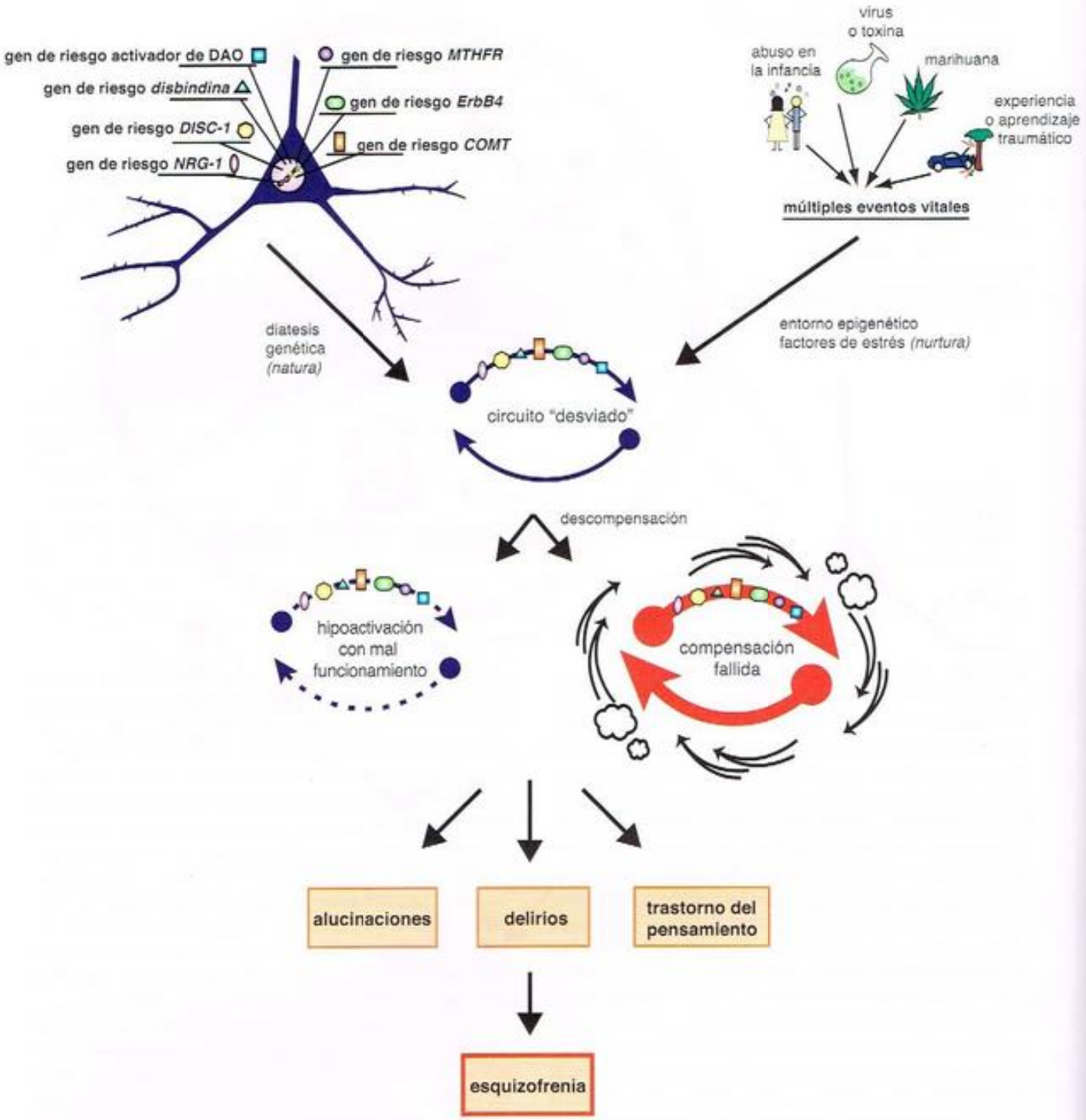



**Figura 4-36. Modelo de estrés-diatesis en esquizofrenia.** La esquizofrenia puede ocurrir como resultado de factores tanto genéticos (*natura*) como epigenéticos (*nurtura*). Es decir, un individuo con múltiples factores de riesgo genético, combinados con múltiples factores de estrés que provoquen cambios epigenéticos, podría no tener suficientes mecanismos de seguridad para compensar el procesamiento de información ineficiente dentro de un circuito genéticamente "desviado". El circuito podría ser compensado de manera fallida mediante una hiperactivación, o podría fallar totalmente y no activarse en absoluto. En ambos casos, el endofenotipo biológico anómalo estaría asociado a un fenotipo conductual anómalo y así a síntomas psiquiátricos como alucinaciones, delirios y trastorno del pensamiento. Esta activación del circuito anormal sería detectable con un escáner cerebral funcional y los síntomas psiquiátricos se manifestarían en la entrevista clínica.

**Tabla 4-8** Genes que aportan susceptibilidad para esquizofrenia

| Genes para |
|---|
| Disbindina (proteína 1 de unión a distrobrevina 1 o *DTNBP1*) |
| Neurregulina *(NRG1)* |
| *DISC1* (afectado en esquizofrenia 1) |
| *DAOA* (activador de D-aminoácido oxidasa; G72/G30) |
| *DAAO* (D-aminoácido oxidasa) |
| *RGS4* (regulador de proteína G de señalización 4) |
| *COMT* (catecol-*O*-metil-transferasa) |
| *CHRNA7* (receptor $\alpha_7$-nicotínico colinérgico) |
| *GAD1* (ácido glutámico decarboxilasa 1) |
| *GRM3* ($mGluR_3$) |
| *PPP3CC* |
| *PRODH2* |
| *AKT1* |
| *ErbB4* |
| *FEZ1* |
| *MUTED* |
| *MRDS1* (OFCC1) |
| *BDNF* (factor neurotrófico derivado del cerebro) |
| *Nur77* |
| MAO-A (monoaminooxidasa A) |
| *Spinophylin* |
| *Calcyon* |
| *Tirosina hidroxilasa* |
| *Receptor de dopamina* $D_2$ ($D_2R$) |
| *Receptor dopamina* $D_3$ ($D_3R$) |

Con la ayuda de la disbindina, el DISC1 y la neuregulina, el LTP da lugar a cambios estructurales y funcionales de la sinapsis que hacen la neurotransmisión más eficiente, lo que a veces se denomina "refuerzo" de sinapsis (Figura 4-39). Esto incluye un aumento del número de receptores AMPA. Los receptores AMPA son importantes para la mediación de neurotransmisión excitatoria y la despolarización en la sinapsis glutamatérgica. Así, un mayor número de receptores AMPA puede significar una sinapsis "reforzada". Las conexiones sinápticas que se usan frecuentemente desarrollan LTP recurrente y fuertes influencias neuroplásticas subsiguientes, reforzándolas así en línea con el viejo dicho "los nervios que se activan unidos, permanecen unidos". Sin embargo, cuando algo no funciona bien en los genes que regulan el refuerzo sináptico, es posible que se produzca un uso menos efectivo de estas sinapsis, que los receptores NMDA queden hipoactivos, y que se de lugar a un LTP inefectivo y a un menor tráfico de receptores AMPA hacia el interior de la neurona postsináptica (Figura 4-39). Una sinapsis así sería una sinapsis "débil", teóricamente aportando un procesamiento de información ineficiente en su circuito y posiblemente causando también síntomas de esquizofrenia. El refuerzo o debilitamiento de una sinapsis de glutamato es un ejemplo de regulación de receptores NMDA y funcionalidad en la sinapsis glutamatérgica "dependiente de la actividad" o "dependiente del uso" o "dependiente de la experiencia". Esto no solo ocurre cuando estas sinapsis se forman por primera vez, sino que continúa a lo largo de la vida como un tipo de remodelación continua en respuesta a las experiencias que tiene el individuo y así, cuánto se usa o se desaprovecha esa sinapsis. Las anomalías en estas dinámicas continuas en los receptores NMDA y sinapsis glutamatérgica podrían explicar porqué el curso de la esquizofrenia es progresivo y los cambios en el tiempo para la mayoría de pacientes, concretamente, desde un periodo asintomático, a uno prodrómico, pasando por una primera aparición de psicosis con fuerte respuesta al tratamiento, múltiples episodios psicóticos con declive en la respuesta al tratamiento, hasta un estado de síntomas negativos y cognitivos generalizados sin recuperación.

Otro aspecto importante de la fortaleza sináptica es que probablemente determine si una sinapsis determinada es eliminada o mantenida. Específicamente, una sinapsis "fuerte" con neurotransmisión NMDA eficiente y muchos receptores AMPA sobrevive, mientras que una sinapsis "débil" con pocos receptores AMPA podría ser objetivo de eliminación (Figura 4-39). Esto normalmente configura los circuitos del cerebro de modo que las sinapsis más importantes no solo son reforzadas sino que también sobreviven el proceso continuo de selección, manteniendo las sinapsis más eficientes y de uso más frecuente, mientras que se eliminan las sinapsis ineficientes y menos utilizadas. Sin embargo, si las sinapsis fundamentales no son adecuadamente reforzadas en la esquizofrenia, esto podría dar lugar a su eliminación de manera errónea, causando desconectividad que interrumpa el flujo de información desde unos circuitos que se verían desprovistos de conexiones sinápticas allí donde la comunicación tiene que ser eficiente (Figura 4-39). La eliminación competitiva de sinapsis "débiles" pero críticas durante la adolescencia podría incluso explicar por qué la esquizofrenia tiene su aparición en este momento. Normalmente, casi la mitad de las sinapsis cerebrales son eliminadas en la

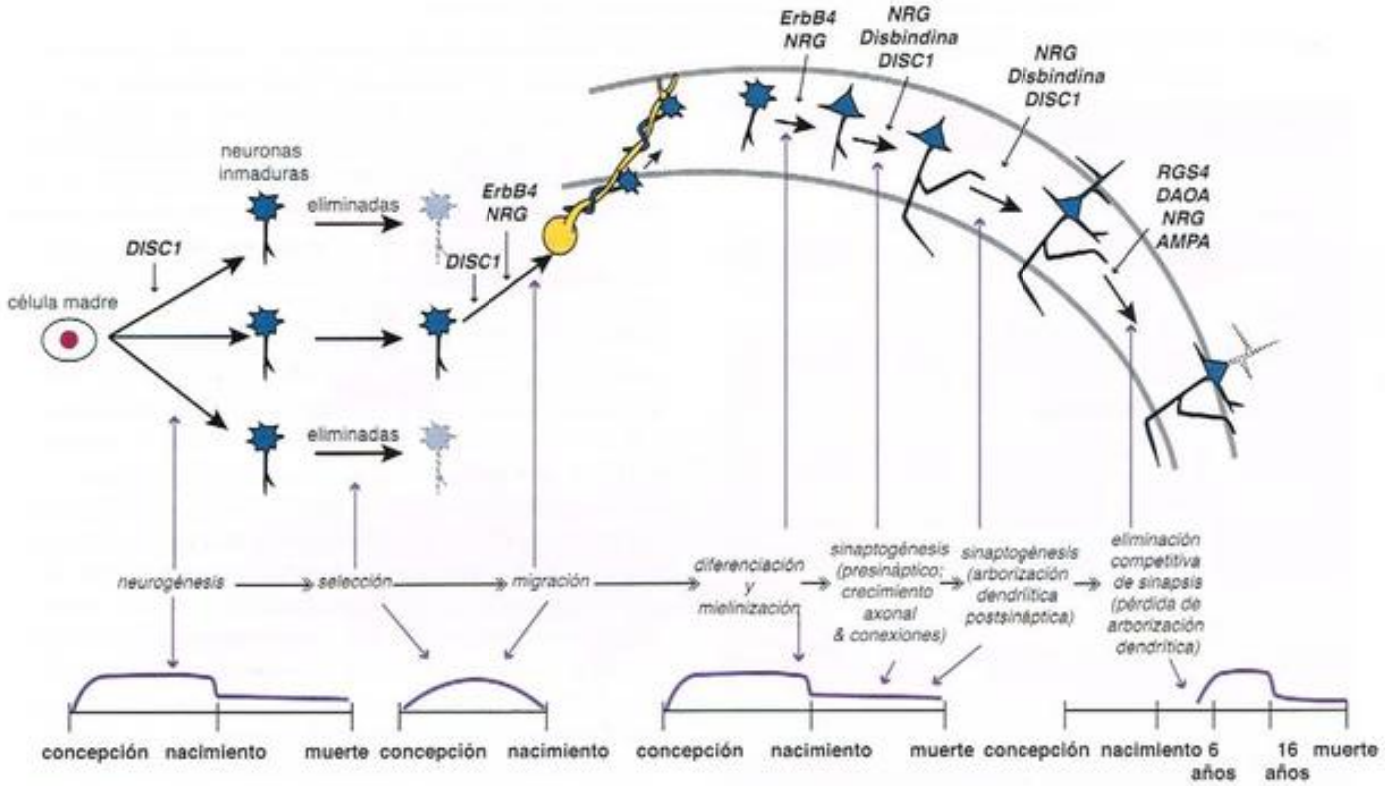



**Figura 4-37. Esquema del neurodesarrollo.** Aquí se muestra el procesos del desarrollo cerebral. Tras la concepción, las células madre se diferencian en neuronas inmaduras. Las que son seleccionadas migran y entonces se diferencian en diferentes tipos de neuronas, tras lo cual tiene lugar la sinaptogénesis. La mayor parte de la neurogénesis, selección neuronal y migración neuronal tiene lugar antes del nacimiento, aunque se pueden formar nuevas neuronas en algunas áreas cerebrales, incluso en adultos. Después del nacimiento, la diferenciación y mielinización de neuronas así como la sinaptogénesis continúan a lo largo de la vida. La reestructuración del cerebro también tiene lugar a lo largo de la vida, pero es más activa durante la infancia y adolescencia en un proceso conocido como eliminación competitiva. Los genes fundamentales que participan en el proceso de neurodesarrollo incluyen *DISC1* (afectado en la esquizofrenia 1), *ErbB4*, neurregulina *(NRG)*, *disbindina, regulador de la proteína G de señalización 4 (RGS4), activador de D-aminoácido oxidasa (DAOA)* y genes para AMPA.

adolescencia (Figura 4-40). En la etapa adulta, podemos perder en torno a un 7% (y reponerlas en otros lugares) de las sinapsis en nuestro córtex... ¡todas las semanas! Si las anomalías en los genes para la disbindina, la neuregulina, y/o el *DISC1* dan lugar a un refuerzo de la falta de sinapsis fundamentales, estas sinapsis podrían ser eliminadas erróneamente durante la adolescencia con consecuencias desastrosas, como la aparición de síntomas de esquizofrenia en particular. Además, puede ocurrir que la desconectividad de una sinapsis glutamatérgica anormal presente desde el nacimiento sea enmascarada por la presencia de muchas conexiones débiles adicionales anteriores a la adolescencia, actuando con exuberancia para compensar la conectividad deficiente del glutamato y con esa compensación destruida por la eliminación competitiva normal de sinapsis en la adolescencia, emerge la esquizofrenia.

## Neuroimagen de los circuitos en la esquizofrenia

La captación de neuroimagen de los circuitos cerebrales en pacientes con esquizofrenia con resonancia magnética funcional (fMRI) descubre el procesamiento de información anormal en áreas cerebrales relacionadas con la cognición y la emoción. Las técnicas modernas de investigación psiquiátrica pueden poner a "cargar" los circuitos cerebrales y así realizar un tipo de "test de estrés" psiquiátrico con la visualización de la actividad de los circuitos cerebrales. Los escáneres cerebrales con fMRI pueden detectar eficazmente la actividad de las neuronas cerca de la superficie del cerebro, las cuales son principalmente neuronas piramidales del córtex, aunque también se pueden visualizar otras áreas de materia gris más profundas como el estriado y la amígdala. La actividad de las neuronas visualizada así en el córtex es la primera línea de distintos circuitos cerebrales, especialmente neuronas glutamatérgicas, tal como se muestra en la Figura 4-27, actuando en proyecciones de *feedback* desde el córtex al complejo estriado, reenviando esa información al tálamo vía neurona GABA, y después de nuevo de vuelta al córtex vía otra neurona glutamatérgica como proyecciones de *feedback* córtico-estriado-tálamo-cortical o CSTC. Los circuitos cerebrales como este se encuentran en "motores" de procesamiento de información que son activados por distintas tareas o cargas situadas sobre ellos y así, observarlos encenderse, sería literalmente como ver el cerebro "pensar".

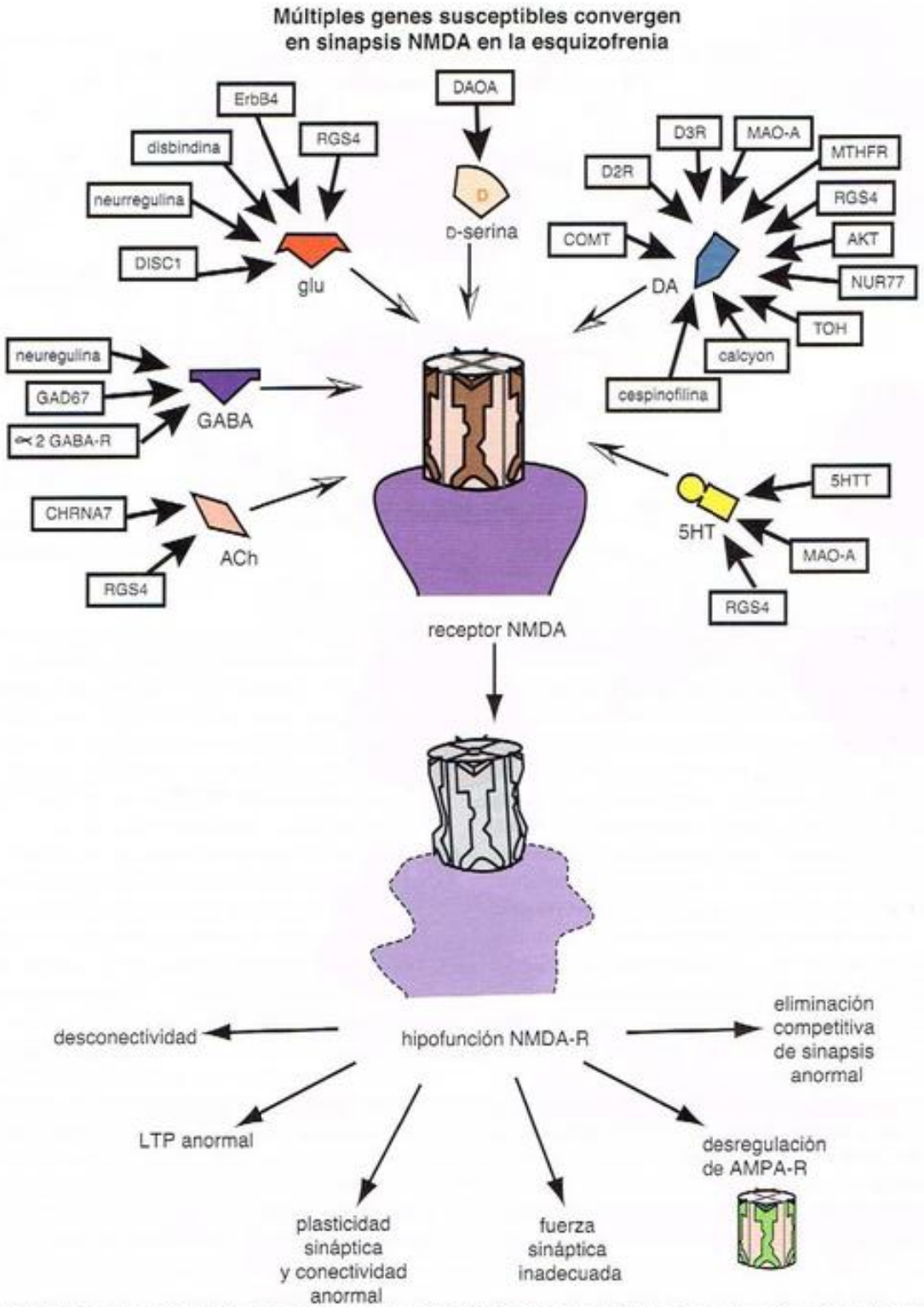



**Figura 4-38. Múltiples genes susceptibles convergen en sinapsis NMDA en la esquizofrenia.** Existe una potente convergencia de genes susceptibles para la esquizofrenia a partir de la conectividad, sinaptogénesis y neurotransmisión en las sinapsis glutamatérgicas y específicamente en los receptores NMDA. Los genes susceptibles mostrados en este esquema incluyen los que afectan a distintos neurotransmisores implicados en la modulación de los receptores NMDA, concretamente glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh), dopamina (DA) y serotonina (5HT). Es decir, las anomalías en genes para los distintos neurotransmisores que regulan receptores NMDA podrían tener acciones posteriores sobre el funcionamiento del glutamato en los receptores NMDA. Así, los genes que regulan estos neurotransmisores también darían lugar a susceptibilidad para esquizofrenia. La idea clave es que cualquiera de estos genes susceptibles podrían conspirar para causar una hipofunción del receptor NMDA, lo que daría lugar a una potenciación anormal a largo plazo (LTP), una plasticidad sináptica y conectividad anormal, fuerza sináptico inadecuada, y/o desregulación de receptores AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-ácido propiónico). Cualquier combinación de suficientes factores de riesgo genético con suficiente estrés o riesgo ambiental dará lugar a la manifestación de la susceptibilidad para esquizofrenia como la enfermedad de esquizofrenia con presencia de síntomas sindrómicos plenos.

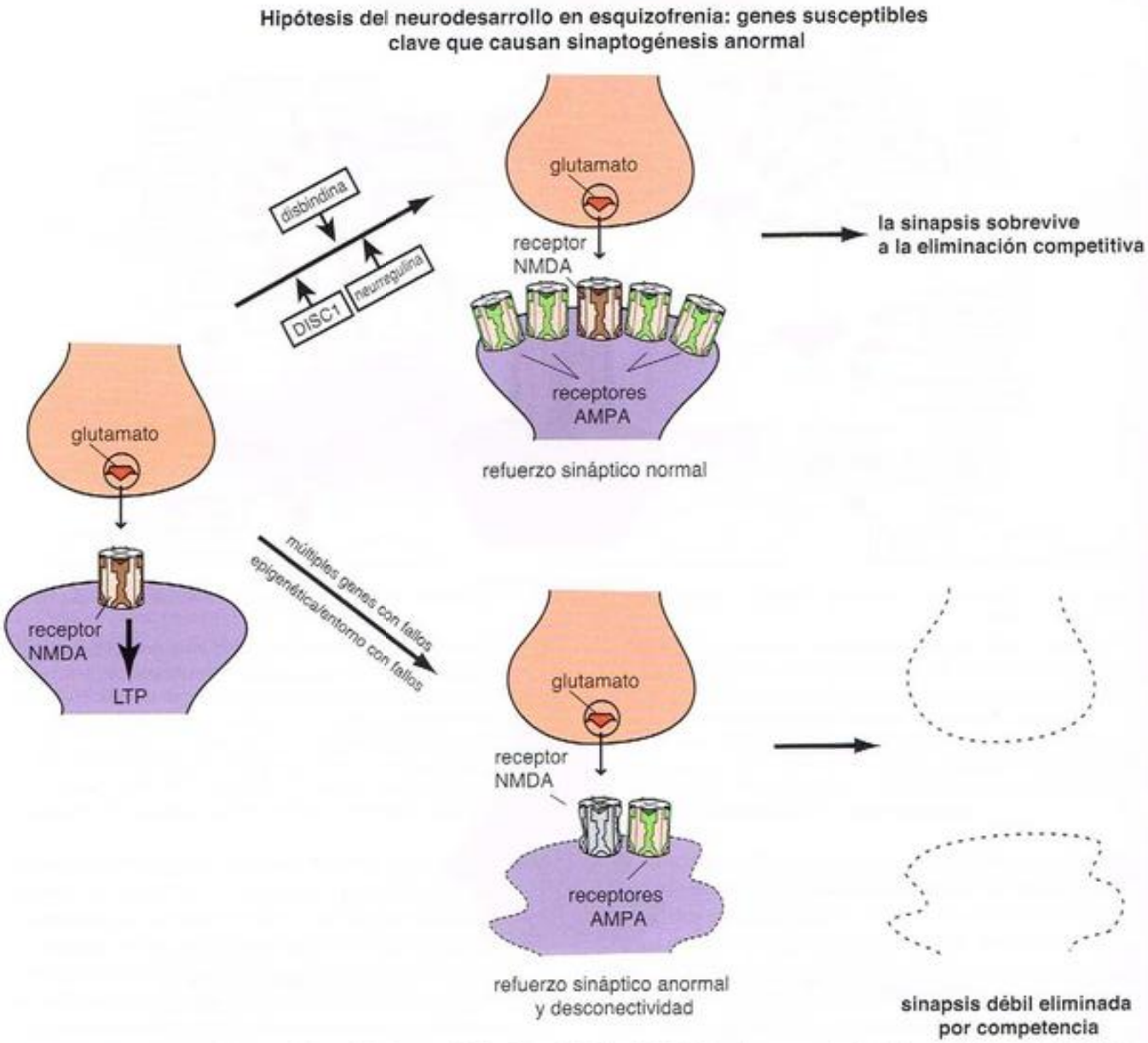



**Figura 4-39. Hipótesis del neurodesarrollo de esquizofrenia.** La disbindina, *DISC1* (afectado en esquizofrenia 1) y la neurregulina participan en el "refuerzo" de la sinapsis glutamatérgica. En circunstancias normales, los receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) en la sinapsis glutamatérgica activa desencadenan la potenciación a largo plazo (LTP), que da lugar a cambios estructurales y funcionales de la sinapsis para hacerla eficiente, o más "reforzada". En particular, este proceso conduce a un aumento del número de receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), que son importantes para la mediación de la neurotransmisión glutamatérgica. Refuerzo sináptico normal significa que la sinapsis sobrevivirá durante la eliminación competitiva. Si los genes que regulan el refuerzo de la sinapsis glutamatérgica son anormales, esto podría causar hipofuncionamiento de receptores NMDA, con una consiguiente disminución de la LTP y menor número de receptores AMPA. Este refuerzo sináptico y desconectividad anormal daría lugar a una sinapsis débil que no sobreviviría a la eliminación competitiva. Esto, teóricamente daría lugar a un mayor riesgo de desarrollo de esquizofrenia y estas sinapsis anormales aportarían los síntomas de esquizofrenia.

El funcionamiento en el cerebro es topográfico, lo que significa que diferentes circuitos cerebrales procesan diferentes tipos de información. Por ejemplo, se cree que el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) está más relacionado con la función cognitiva, como es la resolución de problemas, mientras que el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) –junto con la amígdala– estaría más relacionado con la función emocional, como el humor. Las neuronas de distintas áreas cerebrales "estresadas" con una "carga" de procesamiento de información, encienden literalmente un área específica del cerebro que puede ser visualizada con las técnicas actuales de captación de neuroimagen. Así, la realización de un cálculo puede encender el CPFDL y ver una cara triste, puede activar el CPFVM y amígdala.

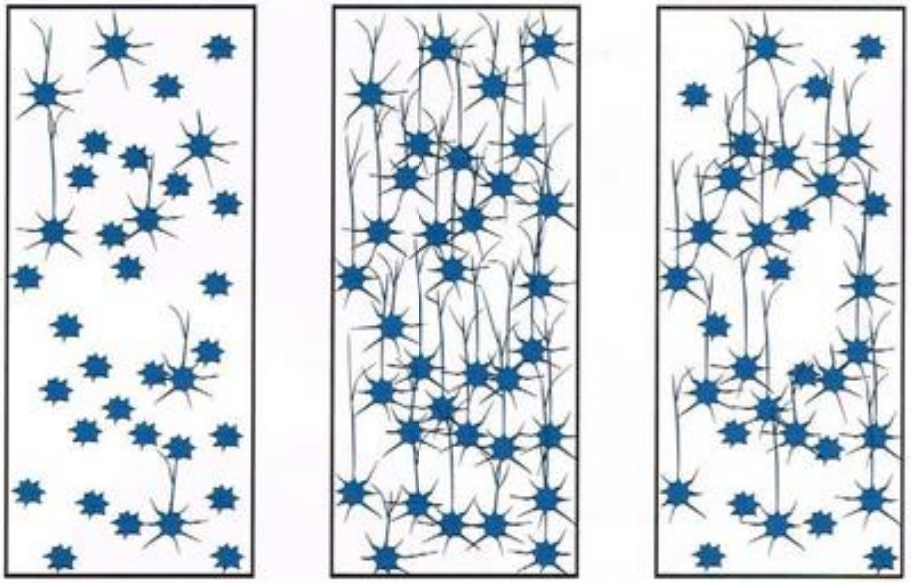



**Figura 4-40. Formación de sinapsis por edades.** Las sinapsis se forman a una velocidad de vértigo entre el nacimiento y los 6 años. La eliminación competitiva y la reestructuración de sinapsis llega a su máximo durante la pubertad y adolescencia, dejando en torno a la mitad-dos tercios de las sinapsis presentes en la infancia que consiguen sobrevivir en el paso a la edad adulta.

Los estudios en pacientes con esquizofrenia sugieren que estos no pueden recurrir adecuadamente al hipocampo durante los procesos de la memoria, incluso aunque la producción desde el hipocampo parezca alta *a priori*. Igualmente, los pacientes con esquizofrenia no parecen ser capaces de activar adecuadamente el CPFDL durante una tarea de memoria de trabajo (comparar Figuras 4-41A y 4-41B), observándose la correlación de esa menor capacidad con un empeoramiento de los síntomas cognitivos (Figura 4-41C). En realidad, los resultados de los distintos estudios son un tanto inconsistentes y parece que la disfunción prefrontal cortical o hipocampal en esquizofrenia podría ser más complicada que simplemente "alto" (hiperactivación) o "bajo" (hipoactivación), y que quedaría mejor caracterizada como "desafinada". Según este concepto, tanto un exceso como una falta de activación de la actividad neuronal en el córtex prefrontal resulta subóptima y es potencialmente sintomática, como la imagen de la cuerda de una guitarra desafinada porque tiene demasiada o escasa tensión.

¿Cómo pueden los circuitos en la esquizofrenia ser tanto hiperactivos como hipoactivos? Los pacientes esquizofrénicos parecen utilizar más recursos prefrontales en la realización de las tareas cognitivas obteniendo resultados menos precisos porque tienen dificultades cognitivas a pesar del mayor esfuerzo. Para acercarse a un funcionamiento normal los pacientes esquizofrénicos emplean el CPFDL, pero lo hacen ineficazmente, recurriendo a grandes recursos neuronales e hiperactivando el CPFDL. Llega un momento en que el funcionamiento es pobre ya que los pacientes esquizofrénicos no usan apropiadamente y de forma mantenida el CPFDL, mostrando así hipoactivación. De esta manera, los circuitos del CPFDL en pacientes esquizofrénicos pueden estar en situación de hipoactividad e hipofrontalismo o bien estar sobreactivados y ser ineficientes.

Es interesante señalar que los hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia pueden tener un procesamiento de información en CPFDL igual de ineficiente que el presentado por los pacientes esquizofrénicos. Aunque tales hermanos no afectados podrían tener un grado leve de disfunción cognitiva, no comparten el fenotipo completo del síndrome de la esquizofrenia; sin embargo, la neuroimagen revela que pueden compartir el mismo endofenotipo biológico de funcionamiento ineficiente del CPFDL que caracteriza a sus hermanos esquizofrénicos mientras realizan tareas cognitivas. Los hermanos no afectados de pacientes esquizofrénicos pueden compartir algunos de los genes de susceptibilidad para la esquizofrenia con sus hermanos afectados pero no el suficiente riesgo genético para desarrollar el síndrome completo de esquizofrenia. Las pruebas de neuroimagen funcional también tienen el potencial de desenmascarar un procesamiento ineficiente de información en pacientes presintomáticos clínicamente *silenciosos* destinados a desarrollar el síndrome de la esquizofrenia por completo. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para determinar si estos hallazgos son útiles desde el punto de vista clínico.

Desde hace mucho tiempo, en la esquizofrenia se han reconocido dificultades en la capacidad para identificar e interpretar de forma precisa emociones a partir de recursos manifiestos, incluyendo las expresiones faciales. Esto puede ser debido al procesamiento de información ineficiente CPFVM y amígdala, siendo posible medir mediante pruebas de imagen la respuesta de la amígdala a estí-

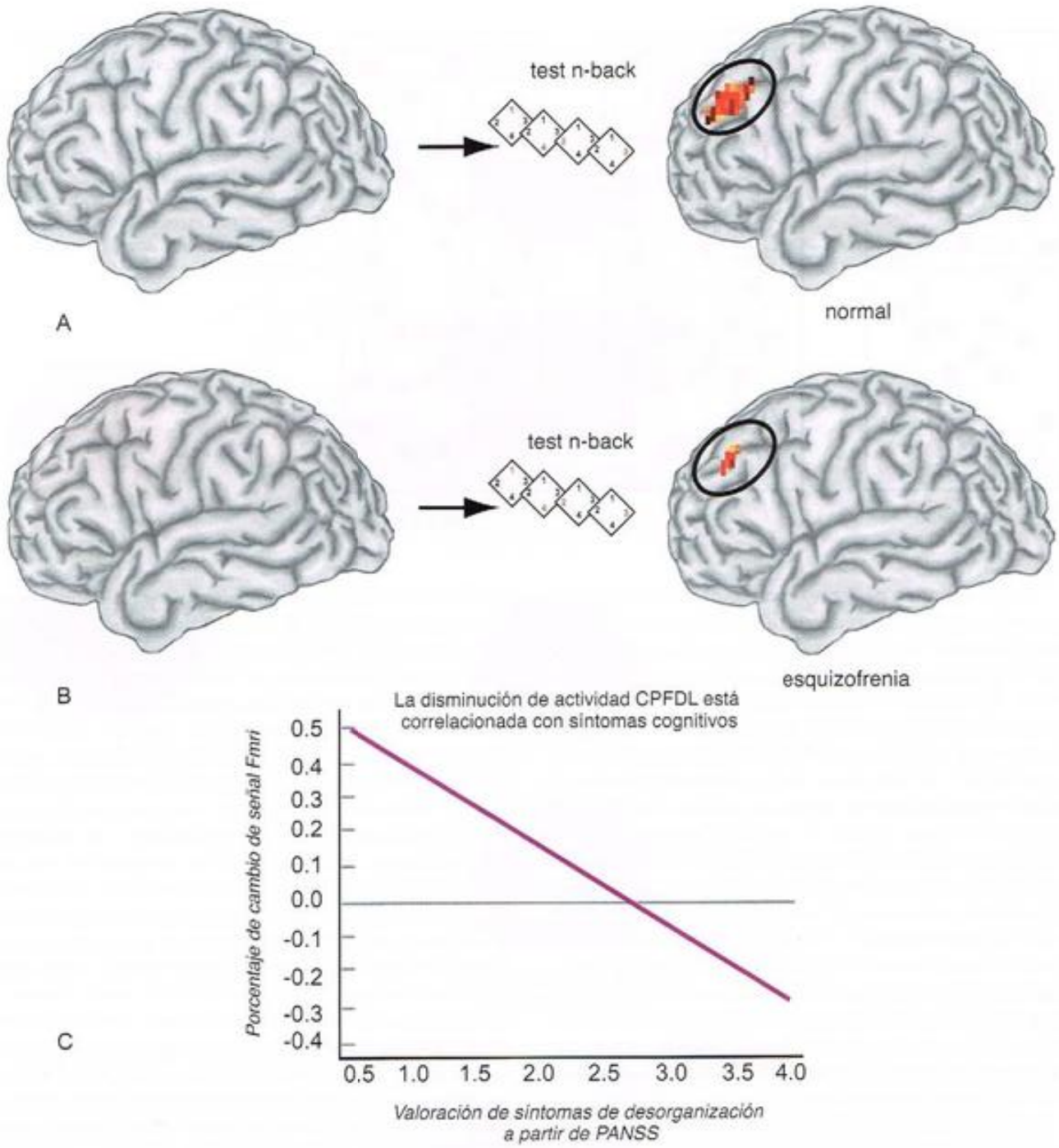



**Figura 4-41. Test *n*-back en la esquizofrenia.** (A) Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que el procesamiento de información en la esquizofrenia es anómalo en ciertas regiones del cerebro. El procesamiento de información durante las tareas cognitivas ha sido evaluado usando el test *n*-back. En la variante 0-back del test, los participantes ven un número en una pantalla y luego indican qué número era. En el test 1-back, se muestra a los participantes un estímulo pero no responden; después de ver un segundo estímulo, el participante pulsa un botón correspondiente al primer estímulo. En el "n" se puede mostrar cualquier número de estímulos, a mayor cantidad de números asociados mayor es la dificultad. Durante la realización del test *n*-back se activa el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), representado aquí a través de la zona de color púrpura en el CPFDL (activación normal). El grado de activación indica el grado de eficiencia del procesamiento de información en el CPFDL, tanto la sobreactivación como la hipoactivación se asocian con un procesamiento de información ineficiente. (B) Los pacientes con esquizofrenia exhiben un procesamiento ineficiente de información durante retos cognitivos como el test *n*-back. Para realizarlo con un rendimiento cercano al normal, estos individuos deben recurrir a mayores recursos neuronales, lo que resulta en una hiperactivación del córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). Ante un aumento de la carga cognitiva, sin embargo, los pacientes esquizofrénicos no emplean apropiada y mantenidamente el CPFDL, con la resultante hipoactivación. (C) El grado de actividad del CPFDL, medido mediante neuroimagen funcional, está correlacionado con el número de síntomas cognitivos que presenta el paciente.

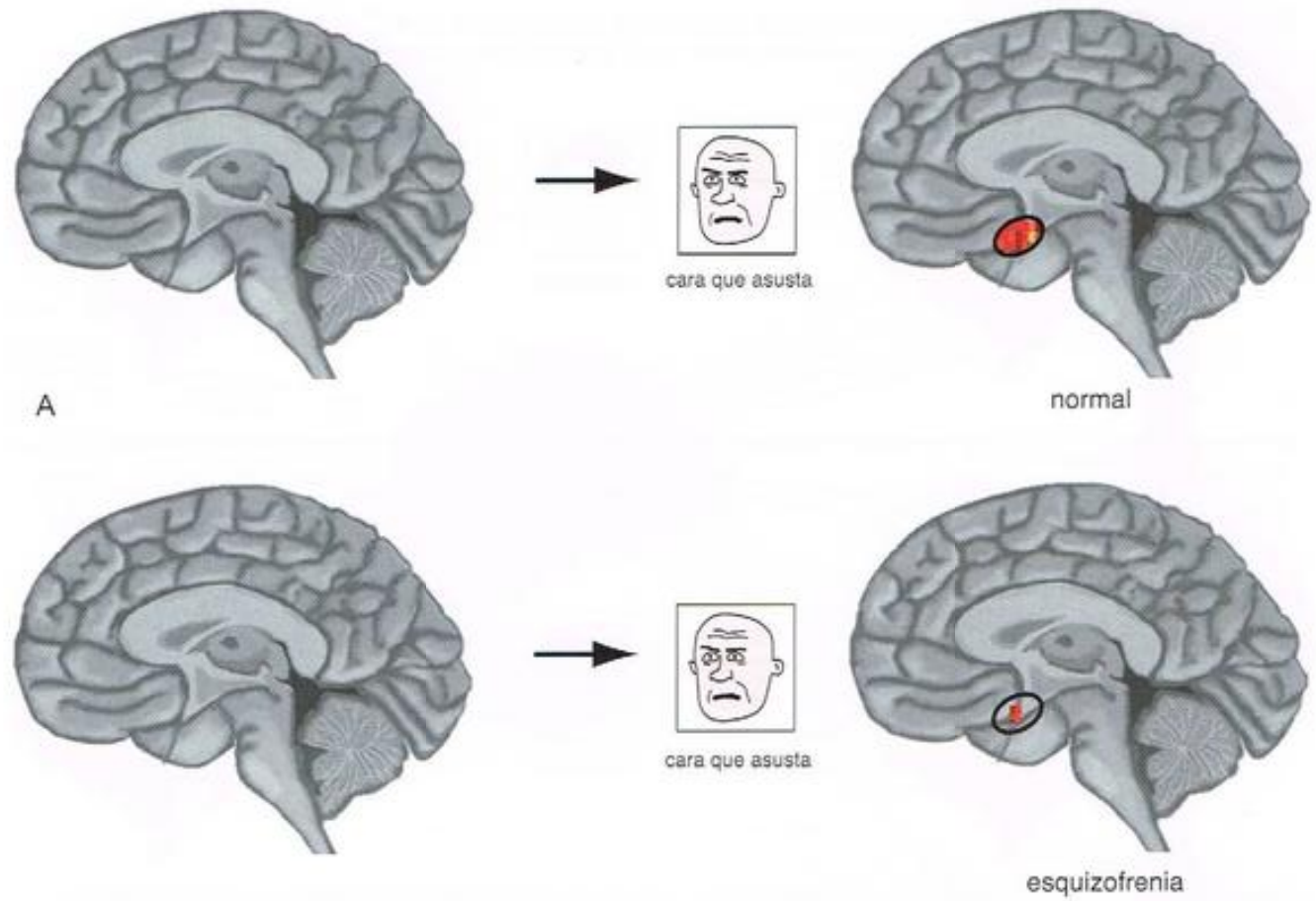



**Figura 4-42. Estímulo de miedo y esquizofrenia.** (A) Normalmente, la exposición a un estímulo emocional, como una cara que causa miedo, provoca la activación de la amígdala. (B) Los pacientes esquizofrénicos a menudo tienen dificultades en la capacidad para identificar e interpretar los estímulos emocionales. La explicación neurobiológica subyacente para esto puede ser el procesamiento ineficiente de información en el sistema ventral. En este ejemplo, la amígdala no es apropiadamente empleada durante la exposición a un estímulo emocional.

mulos emocionales, especialmente de expresiones faciales. La amígdala se activa normalmente ante la percepción de caras que asustan o amenazan, o mediante la valoración de cuán feliz o triste puede ser una expresión facial y mientras se intenta comparar las emociones con las caras (Figura 4-42). Mientras los individuos normales pueden activar la amígdala en respuesta a caras de miedo o terror o con carga emocional (Figura 4-42A), los pacientes con esquizofrenia no pueden (Figura 4-42B). Esto supone una distorsión de la realidad así como una dificultad en el reconocimiento de emociones negativas y en la decodificación de emociones negativas en la esquizofrenia. El fallo en la organización de la respuesta "normal" emocional a una cara de miedo puede también manifestarse en la incapacidad para interpretar las normas sociales y puede llevar a una distorsión del juicio y del razonamiento en la esquizofrenia. De esta forma, estos síntomas afectivos y negativos de la esquizofrenia pueden ser debidos en parte a una falta de procesamiento de la información emocional en circunstancias en las que esto debería tener lugar.

Por otro lado, una cara neutral o un estímulo neutral provoca una pequeña activación de la amígdala en una persona normal (Figura 4-43A) y, en cambio, una sobrereacción en un paciente esquizofrénico, que puede juzgar erróneamente a otras personas o concluir equivocadamente que otros tienen un fuerte impresión desfavorable de ellos o sentirse incluso amenazados (Figura 4-43B). La activación del procesamiento emocional en la amígdala cuando es inapropiado se puede acompañar de síntomas de paranoia y dar lugar a dificultades en el funcionamiento interpersonal, incluyendo problemas en la comunicación social. De esta manera, los pacientes esquizofrénicos exhiben déficit en el reconocimiento de las emociones, que pueden llegar a hacerse manifiestas tanto como síntomas positivos como negativos del trastorno. El endofenotipo biológico subyacente de activación de la amígdala (o falta de ello) en el circuito de procesamiento emocional ventral puede ser evaluado mediante neuroimagen, tanto si el paciente está experimentando esos síntomas o no. Observar la eficiencia del procesamiento de información emocional puede ayudar a los clínicos a identificar y

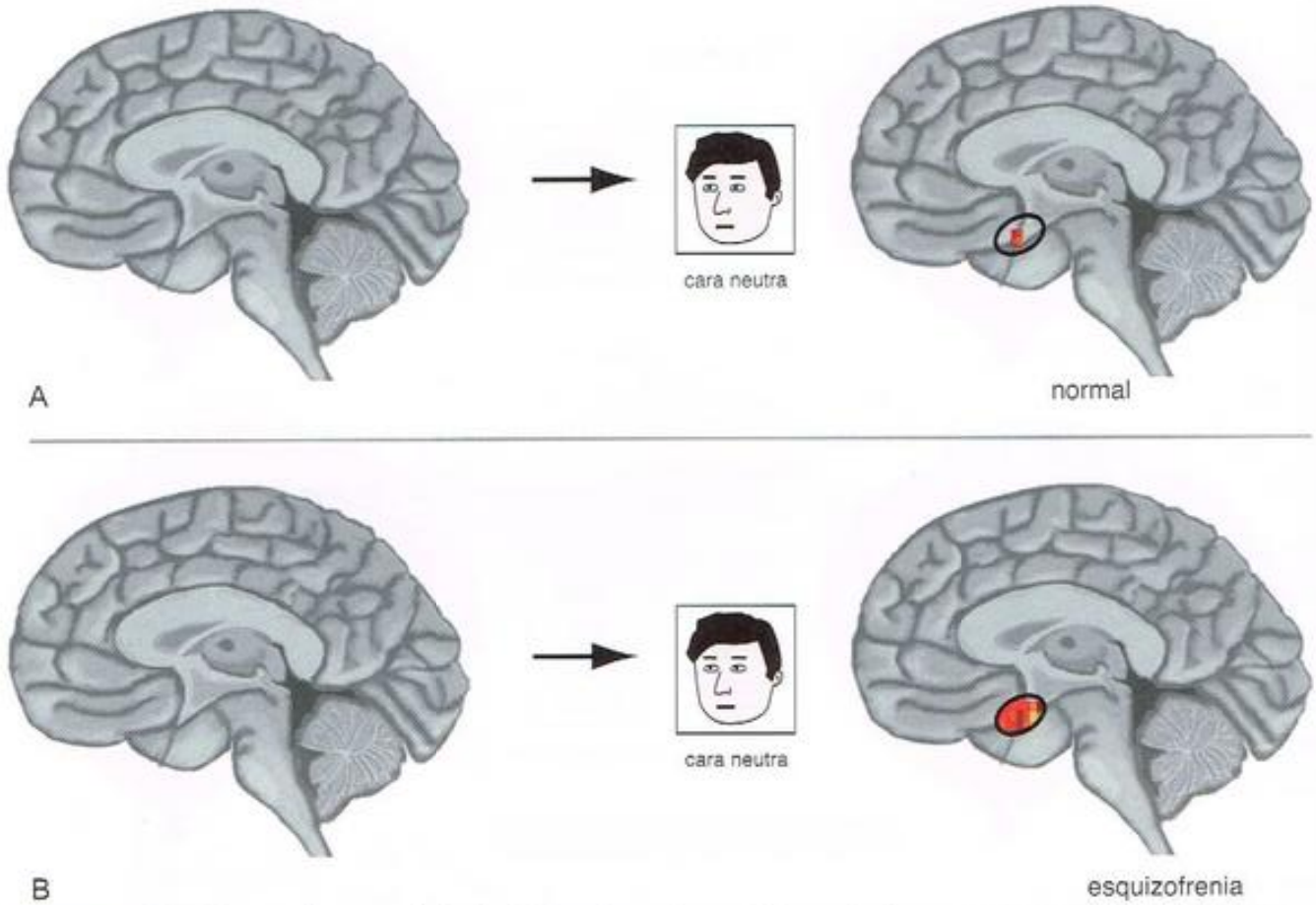



**Figura 4-43. Estímulos neutrales y esquizofrenia.** (A) Normalmente, la exposición a estímulos neutrales, como una cara neutra, causa escasa activación de la amígdala. (B) Los pacientes esquizofrénicos pueden juzgar erróneamente a otros como amenazantes, lo que se asocia a una hiperactivación inapropiada de la amígdala.

entender los síntomas emocionales que son difíciles de expresar por los pacientes esquizofrénicos.

## Imagen de la genética y la epistasis

Hoy en día, no solo es posible aplicar técnicas de neuroimagen para ver el impacto de una enfermedad mental como la esquizofrenia, sino que también se puede llegar a ver el impacto de ciertos genes. Así, algunos genes individuales pueden alterar la eficiencia del procesamiento de información en cada persona y, por tanto, conllevar un riesgo de enfermedad mental, aunque no causen la enfermedad mental por sí mismos, tal como hemos visto anteriormente (Figura 4-36). De este modo, los individuos con el gen para catecol-*O*-metil-transferasa (COMT) que tiene una mayor actividad enzimática (llamado *Val*, por el aminoácido valina sustituido en un punto crítico) tienen menores niveles de dopamina en el CPFDL y así un procesamiento menos eficiente de información en comparación con individuos con el gen para COMT con una menor actividad enzimática y mayores niveles de dopamina (denominado *Met*) (Figura 4-44). Esta diferencia en el "esfuerzo" neuronal normalmente no es apreciable como dificultades cognitivas en la población normal, aunque puede contribuir como uno de muchos factores de riesgo para desarrollar esquizofrenia (Tabla 4-8 y Figura 4-38).

### *Tomar el té con Valeria*

Los efectos de dos o más genes de riesgo actuando juntos para aumentar el riesgo de esquizofrenia ahora puede ser demostrado con las técnicas de captación de neuroimagen que muestran cómo ciertos genes de riesgo "conspiran" para disminuir la eficiencia del procesamiento de información en el CPFDL durante una carga cognitiva en esquizofrenia (Figura 4-44). Es decir, la variante *Val* de COMT por sí misma podría alterar, o no alterar, de manera consistente la actividad del CPFDL durante un test de memoria de trabajo en esquizofrenia en comparación con individuos con la variante *Met* de COMT; pero cuando se combina con otra variante genética de otra enzima que reduce independientemente la disponibilidad de dopamina en el córtex prefrontal, se da un aumento más sólido de la actividad en el CPFDL durante una carga de memoria de trabajo (Figu-

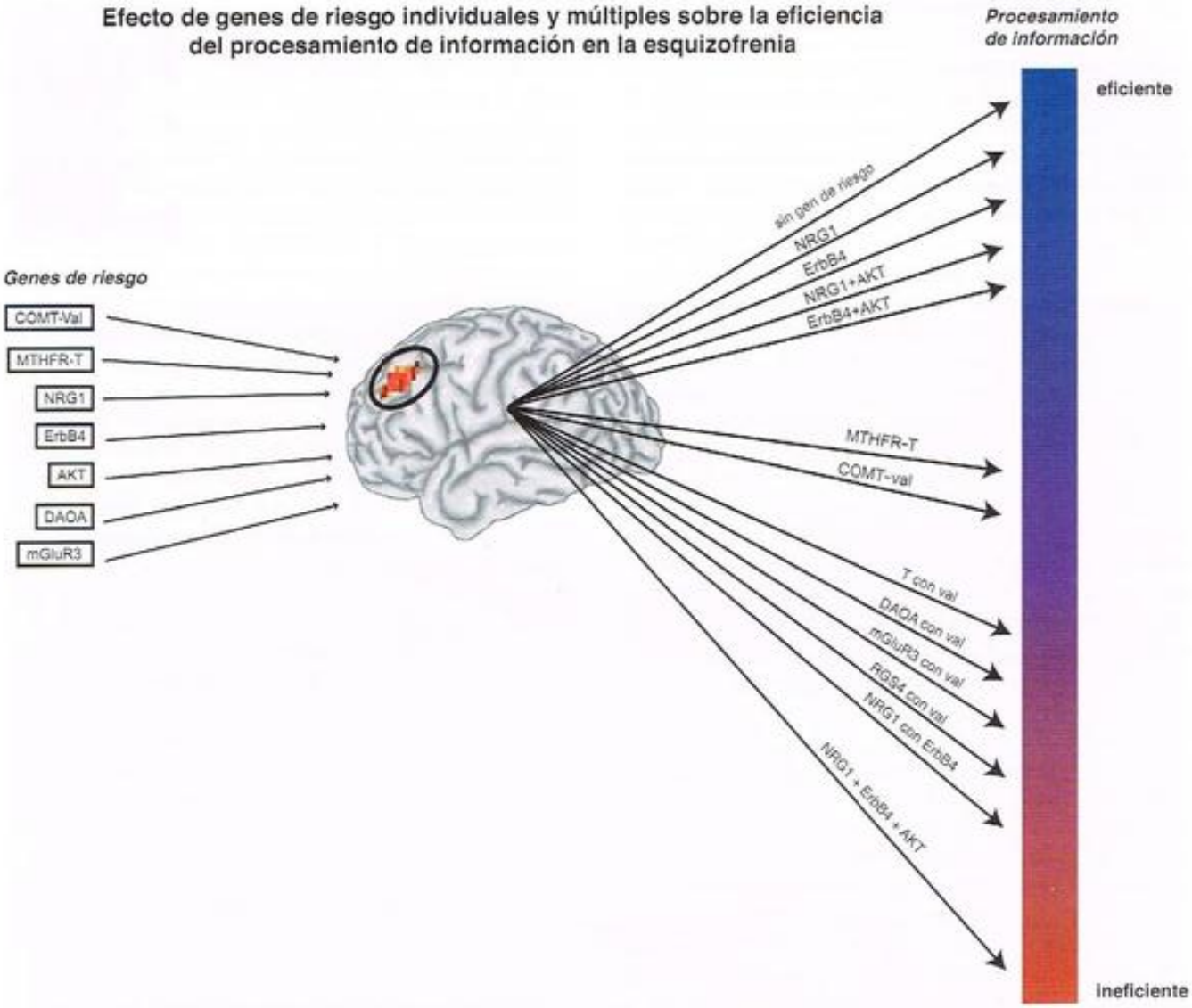



**Figura 4-44. Genes de riesgo y eficiencia del procesamiento de información en la esquizofrenia.** Se han identificado varios genes que podrían conllevar un riesgo de procesamiento de información ineficiente en la esquizofrenia. Los genes individuales con el mayor riesgo podrían ser el alelo Val de catecol-*O*-metiltransferasa *(COMT-Val)* y el alelo T de metileno tetrahidrofolato reductasa *(MTHFR-T)*. El riesgo puede ser incluso mayor para individuos con múltiples genes de riesgo y en particular para pacientes con el alelo COMT-Val y otro gen de riesgo. Quizá el mayor riesgo haya sido observado en individuos que tienen los genes de riesgo neurregulina 1 *(NRG1)*, *ErbB4* y *AKT*.

ra 4-44). Esa variante es la forma T de la enzima MTHFR (metileno tetrahidrofolato reductasa), que participa en la formación de dopamina y en la regulación de la actividad de COMT a nivel de expresión génica. Puede haber una eficiencia reducida del procesamiento de información durante una carga de memoria de trabajo con la forma T de MTHFR solamente, pero una vez combinada con la forma *Val* de COMT, el cambio en el procesamiento de información es más sólido, demostrando así la interacción epistásica de MTHFR-T con COMT-*Val* (Figura 4-44). Así, podemos decir que podríamos ir a *tomar el té con Valeria*, pero mejor no juntar T con *Val*, o de lo contrario, nuestras dificultades cognitivas podrían ver un empeoramiento a nivel epistásico si tenemos esquizofrenia.

### *Cuidado al tomar la sopa de letras*

Otro ejemplo de epistasis es el empeoramiento de la eficiencia del procesamiento de información en el CPFDL cuando combinamos dos o tres genes de riesgo de esquizofrenia que tienen nombre que suenan fatal a partir de distintas letras del alfabeto: *NRG1* (neuregulina), *ErbB4* y *AKT*. Ya hemos dicho que *NRG1* participa en la migración neuronal y la formación de la sinapsis y que puede tener un impacto sobre la formación y función de la den-

sidad postsináptica, un conjunto de proteínas que interactúa con la membrana postsináptica para aportar elementos de regulación tanto estructural como funcional para la neurotransmisión y para los receptores NMDA. El *NRG1* también afecta al número de receptores NMDA alterando la transferencia de receptores NMDA a la membrana postsináptica, el enlace de los receptores NMDA con esa membrana y la endocitosis de los receptores NMDA que hace circular a los receptores hacia fuera de la membrana para extraerlos. El *NRG1* interactúa directamente con el *ErbB4* y activa el sistema de señalización *ErbB4* que está localizado junto con los receptores NMDA e interactúa con la densidad postsináptica de la sinapsis glutamatérgica y participa en la mediación de la neuroplasticidad activada por los receptores NMDA. Así, es fácil ver cómo una anomalía genética en la proteína *NRG1* podría fácilmente interactuar de forma no deseable con una anomalía genética en su receptor *ErbB4*, causando problemas con el procesamiento de información y aumentando el riesgo de esquizofrenia. De hecho, cuando los pacientes con esquizofrenia tienen los genes de riesgo de *NRG1* y *ErbB4* a la vez, su procesamiento de información en el CPFDL es anormal (Figura 4-44).

¿Y qué pasa con AKT? La AKT es una enzima quinasa, parte de las cascadas de transducción de señal intracelulares explicadas en el Capítulo 1 (Figuras 1-9, 1-16, 1-18, 1-28). Esta quinasa particular interactúa específicamente con β-arrestina 2 y GSK-3 durante la transducción de señal y se ha demostrado que regula el tamaño de la célula neuronal y la supervivencia celular, además de aumentar la plasticidad sináptica. El mal funcionamiento de AKT puede dar lugar a una sobreactivación de GSK-3 y una falta de internalización de receptores de dopamina $D_2$, contribuyendo a la hiperactividad dopaminérgica y al riesgo de esquizofrenia. Por sí mismo, o en combinación con el gen de riesgo de *NRG1* o *ErbB4*, el gen de riesgo de AKT no parece comprometer la eficiencia del procesamiento de información en el CPFDL de pacientes con esquizofrenia (Figura 4-44). Sin embargo, cuando se combina a la vez con los genes de riesgo de *NRG1* y de *ErbB4*, el gen de riesgo de AKT aumenta aún más la activación y la ineficiencia del procesamiento de información en el CPFDL de pacientes con esquizofrenia que tienen el gen de riesgo de *NRG1* más el de *ErbB4*; esto es otro ejemplo de epistasis, aunque aquí se da entre tres genes de riesgo (Figura 4-44). Así, todo parece indicar que cuantos más genes de riesgo hay, mayor es la desviación hacia un fallo de circuitos en esquizofrenia y más probable será que la enfermedad se manifieste (tal como se muestra en las hipotéticas interacciones de las Figuras 4-36 y 4-38).

## Resumen

En este capítulo se ha desarrollado una descripción clínica de la psicosis, con especial énfasis en la enfermedad psicótica que conocemos como esquizofrenia. Se ha explicado la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia y su relación con la hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA en la esquizofrenia. Ambas son las hipótesis más importantes para la explicación de los mecanismos que subyacen en los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia. Se han descrito las principales vías cerebrales dopaminérgicas y glutamatérgicas. La sobreactivación del sistema dopaminérgico mesolímbico puede mediar los síntomas positivos de la psicosis y puede estar vinculada a una hipofunción de los receptores glutamatérgicos NMDA en interneuronas GABA que contienen parvalbúmina localizadas en el córtex prefrontal e hipocampo. Una hipoactivación del sistema dopaminérgico mesocortical puede dar lugar a los síntomas cognitivos y afectivos de la esquizofrenia y podría estar vinculada también con la hipofunción de los receptores NMDA en las diferentes interneuronas GABA.

Se ha descrito la síntesis, el metabolismo, la recaptación y los receptores de dopamina y glutamato. Los receptores de dopamina-2 son el objetivo de todos los fármacos antipsicóticos conocidos. Los receptores glutamatérgicos NMDA requieren la interacción no solo con el neurotransmisor glutamato sino también con los cotransmisores glicina o D-serina. La desconectividad de las sinapsis que contienen receptor NMDA provocada por influencias genéticas y ambientales/epigenéticas es una hipótesis principal de la causa de la esquizofrenia, incluyendo su hiperactividad glutamatérgica aguas arriba y la hipofunción del receptor NMDA, así como sus aumentos aguas abajo de dopamina mesolímbica y descensos de dopamina mesocortical. Existe toda una gama de genes que provocan susceptibilidad que regulan la conectividad neuronal y la formación de sinapsis que también aumentan el riesgo de esquizofrenia y convergen en la sinapsis glutamatérgica que contiene receptor NMDA como hipotético centro biológico del fallo en esquizofrenia. El malfuncionamiento de los circuitos neuronales en pacientes esquizofrénicos puede ser demostrado mediante pruebas de imagen, como la vinculación de síntomas cognitivos al córtex prefrontal dorsolateral y la relación entre los síntomas de desregulación emocional con la amígdala. Los efectos de los genes de riesgo sobre el funcionamiento eficiente de los circuitos cerebrales también pueden ser observados mediante técnicas de neuroimagen, incluyendo la interacción epistásica de dos o más genes de riesgo.

Capítulo

# 5 Agentes antipsicóticos


**Antipsicóticos convencionales** 131
¿Qué define a un antipsicótico como "convencional"? 131
Neurolepsis 133
Síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía 133
Elevación de la prolactina 136
El dilema del bloqueo de los receptores $D_2$ en todas las vías dopaminérgicas 136
Las propiedades de bloqueo colinérgico muscarínico de los antipsicóticos convencionales 137
Otras propiedades farmacológicas de los antipsicóticos convencionales 139

**Antipsicóticos atípicos** 141
¿Qué define a un antispicótico como "atípico"? 141
Síntesis de la serotonina y terminación de la acción 142
Receptores $5HT_{2A}$ 142
El antagonismo $5HT_{2A}$ también hace que un antipsicótico sea atípico 156
Receptores $5HT_{1B/D}$ 159
Receptores $5HT_{2C}$ 159
Receptores $5HT_3$ 162
Receptores $5HT_6$ 162
Receptores $5HT_7$ 162
El agonismo parcial $D_2$ (DPA) hace que un antipsicótico sea atípico 165

**Relación entre las propiedades de unión a receptores de los antipsicóticos y acciones clínicas** 169
Acciones antidepresivas en depresión bipolar y unipolar 169
Acciones antimaniacas 171
Acciones ansiolíticas 171
Acciones hipnótico-sedantes y sedantes 171
Acciones cardiometabólicas 173

**Propiedades farmacológicas de antipsicóticos concretos: las *pinas*, las *donas*, dos *pips* y un *rip*, y más** 180
Las *pinas* 180
Las *donas* 190
Dos *pips* y un *rip* 202
Los otros 211

**Antipsicóticos en la práctica clínica** 213
El arte de cambiar de antipsicóticos 214
Resistencia al tratamiento y violencia 221
Psicoterapia y esquizofrenia 226

**Futuros tratamientos para la esquizofrenia** 227
Mecanismos ligados al glutamato y nuevos tratamientos para la esquizofrenia 227
Tratamientos centrados en síntomas cognitivos en la esquizofrenia 234
Tratamientos presintomáticos y prodrómicos para la esquizofrenia: poner la venda antes de la herida o impedir la progresión de la enfermedad? 235

**Resumen** 235


Este capítulo explora los fármacos antipsicóticos poniendo un especial énfasis en los tratamientos para la esquizofrenia. Estos tratamientos incluyen no solo los antipsicóticos convencionales sino también los más modernos antipsicóticos atípicos, que han reemplazado ampliamente a los clásicos en muchos países. Los antipsicóticos atípicos realmente tienen una denominación errónea, ya que también se usan como tratamiento tanto para la fase maniaca como para la fase depresiva del trastorno bipolar, como agentes de refuerzo para la depresión resistente al tratamiento, y "fuera de ficha" para distintos trastornos, como los trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento. Para información práctica respecto a la prescripción así como a la dosis de fármaco se recomienda al lector que acuda a manuales y textos estándar de referencia, dado que este capítulo enfatiza conceptos farmacológicos esen-

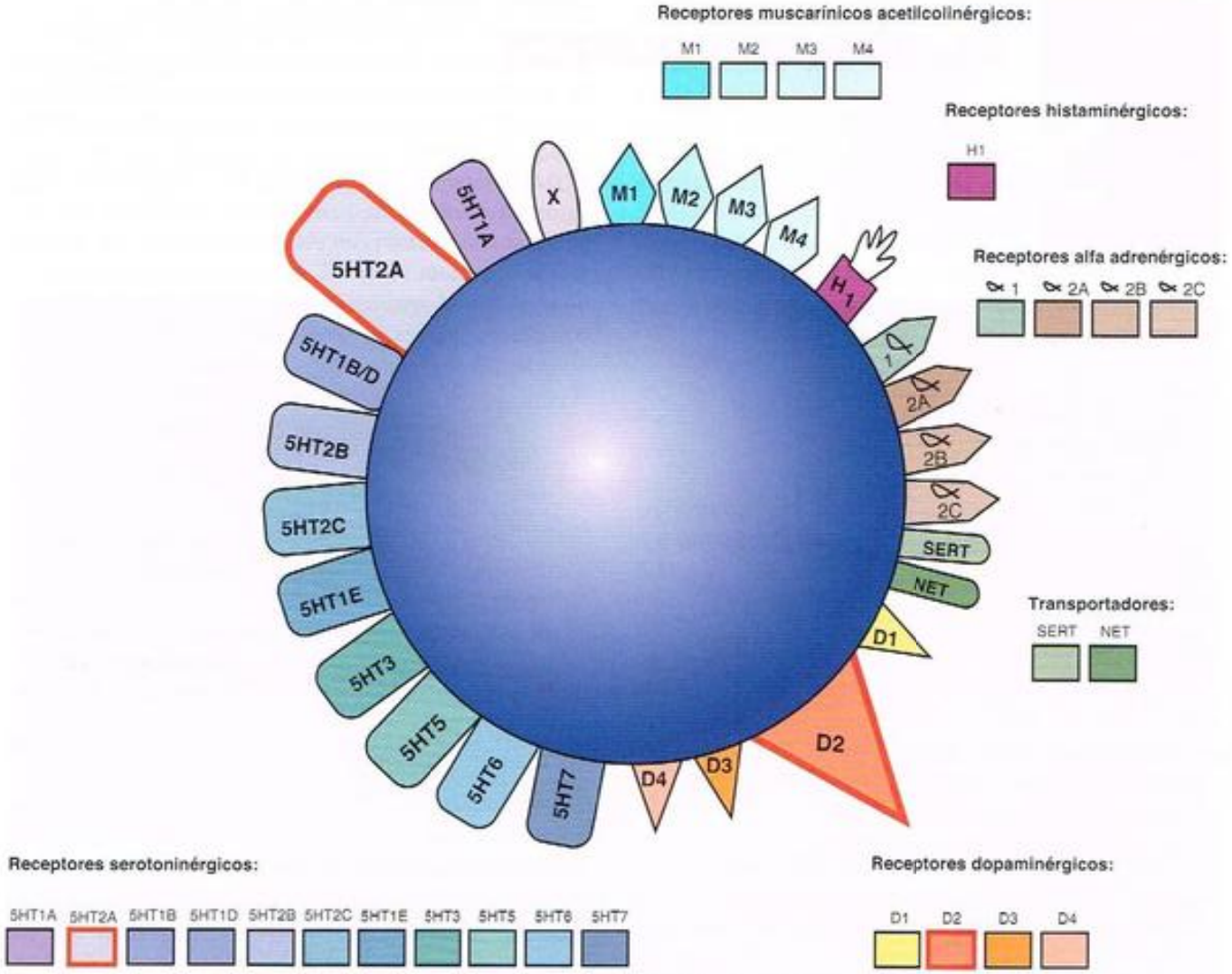



**Figura 5-1. Representación cualitativa y semicuantitativa de las propiedades de unión a receptor.** En este capítulo, las propiedades de unión a receptor de los antipsicóticos atípicos se representan tanto gráfica como semicuantitativamente. Cada fármaco es representado como una esfera azul, con sus propiedades de unión más potentes dibujadas en el borde exterior de la esfera. Además, cada fármaco tiene una serie de cuadros coloreados asociados con él. Cada cuadro coloreado representa una propiedad de unión diferente y la fuerza de unión viene indicada mediante el tamaño del cuadro y el número de signos "+". Dentro de la serie de cuadro coloreado para cualquier antipsicótico concreto, los cuadros más grandes con más signos "+" (colocados a la izquierda) indican una afinidad de unión más fuerte, mientras que los cuadros más pequeños con menos signos "+" (colocados a la derecha) representan una afinidad de unión más débil. Las series de cuadrados asociados con cada fármaco están dispuestas de modo que el tamaño y situación de un cuadro reflejan la potencia de unión de un receptor específico. La línea punteada vertical pasa a través del cuadro de unión al receptor dopamina 2 ($D_2$), con las propiedades de unión que son más potentes que $D_2$ a la izquierda y las que son menos potentes que $D_2$ a la derecha. Todas las propiedades de unión se basan en los valores medios de los datos $K_i$ (afinidad de unión) publicados (http://pdsp.med.unc.edu). La representación semicuantitativa empleada a lo largo de este capítulo ofrece una rápida referencia visual del nivel de potencia de unión de un fármaco concreto a un receptor específico. También permite una fácil comparación de las propiedades de unión de un fármaco con las de otros antipsicóticos atípicos.

ciales subrayando los mecanismos de acción y no aborda temas prácticos tales como la prescripción de estos fármacos (para obtener esta información, véase, por ejemplo, la *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*, que es el manual que complementa la presente obra).

Los antipsicóticos exhiben probablemente los más complejos mecanismos de acción de todos los fármacos dentro del campo de la farmacología clínica. Los conceptos farmacológicos desarrollados aquí deberían ayudar al lector a comprender el fundamento del modo de uso de cada antipsicótico basándose en la interacción con diferentes sistemas de neurotransmisores (Figura 5-1). Dichas interacciones pueden explicar a la vez tanto los efectos terapéuticos como secundarios de las medicaciones antipsicóticas, y por tanto aportar una información muy útil a los prescriptores de este tipo de agentes terapéuticos.

# Antipsicóticos convencionales

## ¿Qué define a un antipsicótico como "convencional"?

En esta sección discutiremos las propiedades farmacológicas de los primeros fármacos que demostraron ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia. En la Tabla 5-1 se ofrece una lista que incluye muchos de ellos. Estos fármacos son llamados comúnmente antipsicóticos *convencionales*, y también en algunas ocasiones *clásicos* o *típicos*. El primer tratamiento efectivo para la esquizofrenia y otros desórdenes psicóticos surgió de forma imprevista de observaciones clínicas hace más de 60 años, más que de un conocimiento científico de las bases neurobiológicas de la psicosis o del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos efectivos. Así, el primer fármaco antipsicótico fue descubierto, accidentalmente, en la década de 1950 cuando se comprobó el efecto antipsicótico que tenía un fármaco con propiedades antihistamínicas (clorpromacina) en pacientes esquizofrénicos. La clorpromacina tiene ciertamente propiedades antihistamínicas, pero su efecto antipsicótico en esquizofrenia no depende de ellas. Una vez se comprobó que era un antipsicótico eficaz, pasó a probarse en laboratorio para descubrir su mecanismo de acción.

Pronto en los ensayos clínicos, tanto la clorpromacina como otros antipsicóticos, demostraron provocar "neurolepsis", una exagerada lentitud o ausencia de movimientos así como conducta indiferente en animales de laboratorio. Al descubrirse que los primeros antipsicóticos producían con mucha frecuencia este efecto sobre los animales de laboratorio se pasó a denominarlos también "neurolépticos". En el hombre estos antipsicóticos originales (clásicos o convencionales) también producen dicha neurolepsis, que aparece como un enlentecimiento psicomotor, aplanamiento afectivo e indiferencia.

**Tabla 5-1** Algunos antipsicóticos convencionales todavía en uso

| Nombre genérico | Nombre comercial | Comentario |
|---|---|---|
| Clorpromacina | Torazina® | Baja potencia |
| Ciamemacina | Tercian® | Atípico a bajas dosis; popular en Francia; no disponible en EE. UU. |
| Flupentixol | Depixol® | *Depot*; no disponible en EE. UU. |
| Flufenacina | Prolixin® | Alta potencia; *depot* |
| Haloperidol | Haldol® | Alta potencia; *depot* |
| Loxapina | Loxitan® | Atípico a bajas dosis |
| Mesoridacina | Serentil® | Baja potencia; problemas de $QT_C$; segunda línea |
| Perfenacina | Trilafon® | Alta potencia |
| Pimocida | Orap® | Alta potencia; Síndrome de Tourette; problemas de $QT_C$; segunda línea |
| Pipotiacina | Piportil® | *Depot*; no disponible en EE. UU. |
| Sulpirida | Dolmatil® | Podría tener algunas propiedades atípicas; no disponible en EE. UU. |
| Tioridacina | Mellaril® | Baja potencia; problemas de $QT_C$; segunda línea |
| Tiotixeno | Navane® | Alta potencia |
| Trifluoperacina | Stelazina® | Alta potencia |
| Zuclopentixol | Clopixol® | *Depot*; no disponible en EE. UU. |

**Figura 5-2. Antagonistas $D_2$.** Los antipsicóticos convencionales, también llamados típicos o de primera generación, comparten la propiedad farmacológica de ser antagonistas $D_2$, la cual no solo es responsable de su eficacia antipsicótica sino también de otros muchos efectos secundarios. Aquí se muestra mediante un gráfico esta acción farmacológica aislada.

## El antagonismo del receptor $D_2$ define a un antipsicótico como convencional

En los años 70 se descubrió que la clave que explicaba la propiedad antipsicótica de todos los "neurolépticos" era su capacidad para bloquear los receptores $D_2$ de la dopamina (Figura 5-2). Esta acción ha demostrado ser responsable no solo de su eficacia antipsicótica sino también de la mayoría de sus efectos secundarios incluida la "neurolepsis".

Los efectos terapéuticos de los antipsicóticos convencionales son debidos hipotéticamente al bloqueo de los receptores $D_2$, específicamente en la vía mesolímbica de la dopamina (Figura 5-3). Esto ocasiona una reducción de la hiperactividad en esta vía, lo cual se postula como la causa de los síntomas positivos de la esquizofrenia, tal y como vimos en el capítulo 4 (Figuras 4-12 y 4-13). En los ensayos clínicos multicentro todos los antipsicóticos convencionales disminuyen de forma similar los síntomas psicóticos positivos en los pacientes con esquizofrenia siempre que reciban una dosis que bloquee un número sustancial de receptores $D_2$ (Figura 5-4). Desafortunadamente, para bloquear un número adecuado de receptores $D_2$ en la vía mesolímbica dopaminérgica para reprimir

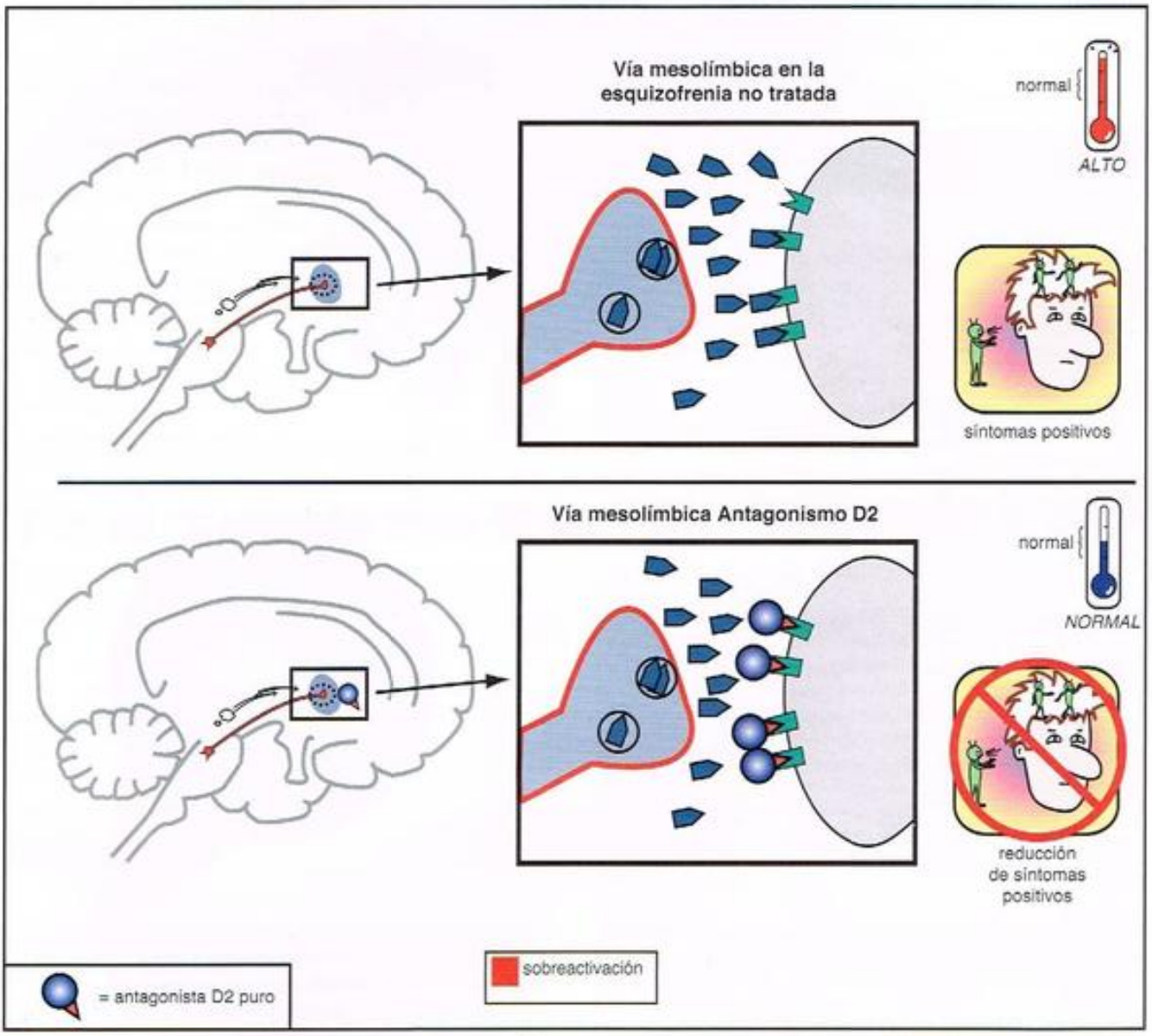



**Figura 5-3. Vía mesolímbica y antagonistas $D_2$.** En la esquizofrenia no tratada, se supone que la vía mesolímbica dopaminérgica está hiperactivada, indicado aquí por la vía coloreada en rojo y el exceso de dopamina en la sinapsis. Esto conduce a síntomas positivos tales como delirios y alucinaciones. La administración de un antagonista $D_2$, un antipsicótico convencional, bloquea la dopamina impidiendo su unión al receptor $D_2$, lo cual reduce la hiperactividad en esta vía y en consecuencia los síntomas positivos.

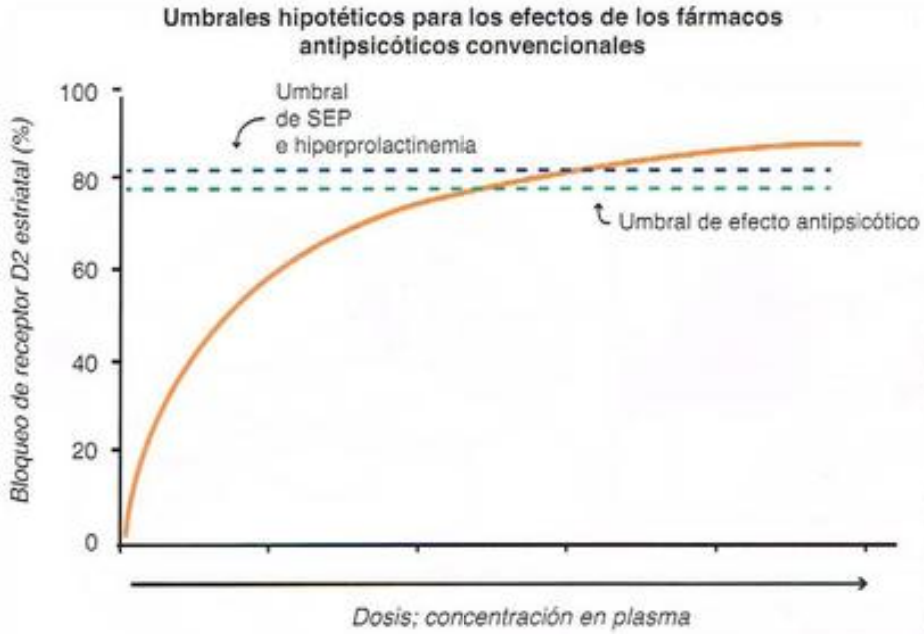



**Figura 5-4. Umbrales hipotéticos para los efectos de los fármacos antipsicóticos convencionales.** Todos los antipsicóticos conocidos se unen al receptor de dopamina 2, y es el grado de unión lo que determina la experimentación de efectos terapéuticos y/o de efectos secundarios. Para la mayoría de los antipsicóticos convencionales, el grado de unión al receptor D2 en la vía mesolímbica necesario para los efectos antipsicóticos se sitúa entorno al 80%, mientras que una ocupación del receptor D2 superior al 80% en el estriado dorsal se asocia con efectos secundarios extrapiramidales (SEP) y en la pituitaria se asocia con hiperprolactinemia. Para los antipsicóticos convencionales (es decir, antagonistas D2 puros) se asume un bloqueo del mismo número de receptores D2 en todas las áreas del cerebro. Así, existe un estrecho margen entre el umbral para la eficacia antipsicótica y el umbral para efectos secundarios en términos de unión a D2.

los síntomas positivos, hay que bloquear simultáneamente el mismo número de receptores $D_2$ por todo el cerebro, y esto provoca efectos secundarios no deseados ("se paga un alto precio para entrar en el negocio") con los antipsicóticos convencionales (Figura 5-5 a 5-8). Aunque las técnicas modernas de neuroimagen son capaces de medir directamente el bloqueo de receptores $D_2$ en el estriado dorsal (motor) de la vía nigroestriada, como se muestra en la Figura 5-4, para los antipsicóticos convencionales se asume un bloqueo del mismo número de receptores $D_2$ en todas las áreas del cerebro, incluyendo el área límbica ventral del estriado, conocida como *nucleus accumbens* de la vía dopaminérgica mesolímbica, el córtex prefrontal de la vía dopaminérgica mesocortical y la glándula pituitaria de la vía dopaminérgica tuberoinfundibular.

## Neurolepsis

Se cree que los receptores $D_2$ de la vía mesolímbica no solo median los síntomas positivos de la psicosis sino también el sistema normal de recompensa del cerebro, en el que el *nucleus accumbens* es considerado el "centro del placer" del cerebro. Podría tratarse de la vía final común de todo refuerzo y recompensa, incluyendo no solo las normales (tales como el placer de una buena comida, el orgasmo, escuchar música) sino también la recompensa artificial del abuso de sustancias. Si los receptores $D_2$ son estimulados en algunas partes de la vía mesolímbica, esto puede afectar a la experiencia de placer. Por tanto, si estos receptores son bloqueados no solo se reducen los síntomas positivos sino también los mecanismos de recompensa, dejando a los pacientes apáticos, anhedónicos, faltos de motivación, y con interés reducido por actividades de ocio e interacción social –un estado muy similar al producido por los síntomas negativos de la esquizofrenia. El cierre casi total de la vía dopaminérgica mesolímbica necesaria para mejorar los síntomas positivos de la psicosis (Figura 5-4) podría contribuir al empeoramiento de la anhedonia, apatía y síntomas negativos; esto podría ser una explicación parcial de la alta incidencia del tabaquismo y del abuso de drogas en la esquizofrenia.

Los antipsicóticos también bloquean los receptores $D_2$ en la vía dopaminérgica mesocortical (Figura 5-5), donde ya puede haber previamente en la esquizofrenia una disminución de dopamina (ver Figuras 4-14 a 4-16). Esto puede causar o empeorar los síntomas negativos y cognitivos, incluso aunque la densidad de receptores $D_2$ en el córtex sea mucho menor que en otras áreas del cerebro. Los antipsicóticos pueden producir una alteración conductual que se conoce en ocasiones como el "síndrome deficitario inducido por neurolépticos" porque se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la propia esquizofrenia y recuerda a la "neurolepsis" observada en animales.

## Síntomas extrapiramidales (SEP) y disquinesia tardía

Cuando un número sustancial de receptores $D_2$ son bloqueados en la vía dopaminérgica nigroestriatal, se producen trastornos del movimiento que pueden parecer muy similares a los de la enfermedad de Parkinson, por lo que a veces también se los llama parkinsonismo inducido por medicación. Además, como la vía nigroestriatal forma

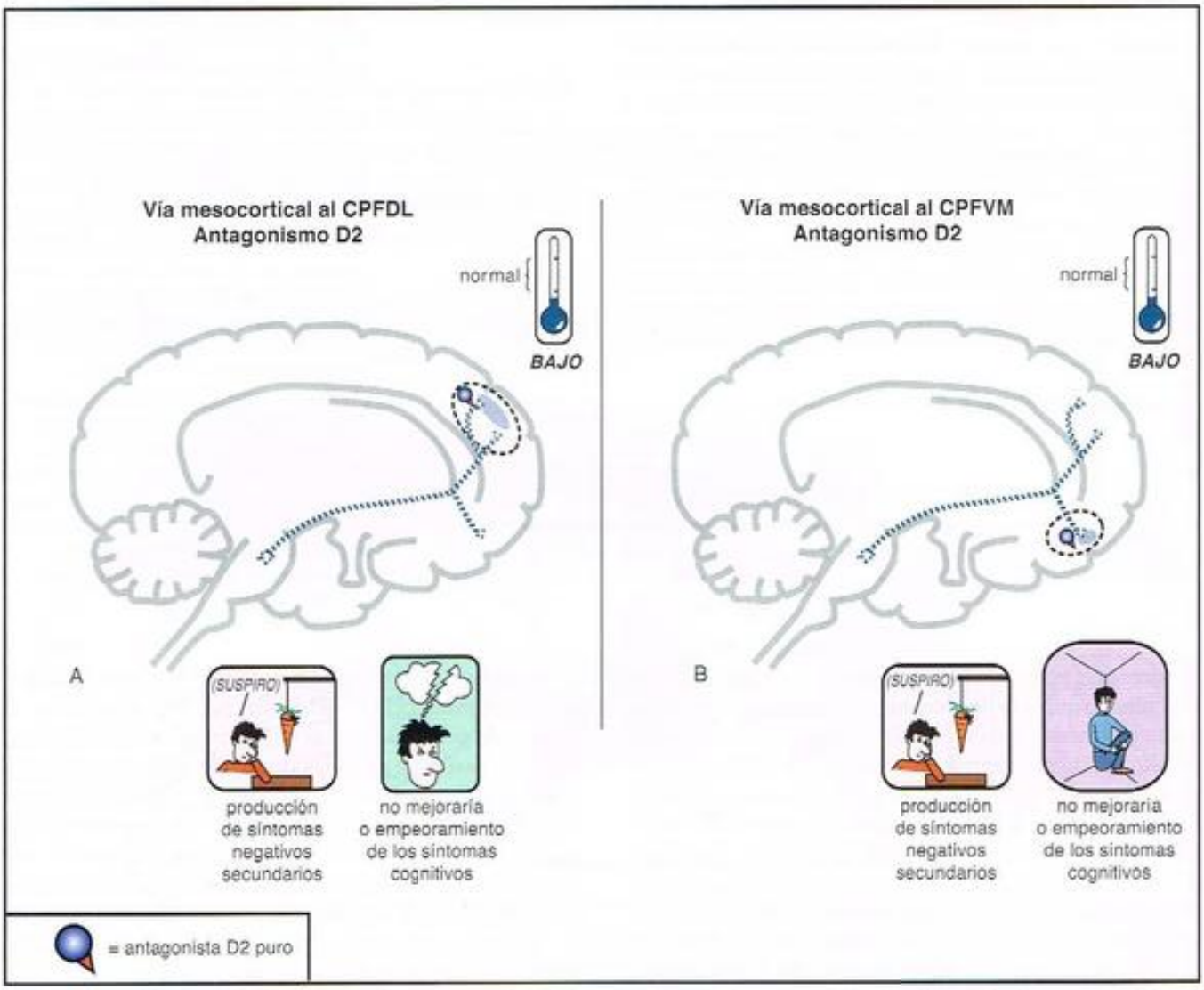



**Figura 5-5. Vía dopaminérgica mesocortical y antagonistas $D_2$.** En la esquizofrenia no tratada, las vías dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal dorsolateral y prefrontral ventromedial se suponen que están hipoactivas, indicado aquí con el color azul. Esta hipoactividad está relacionada con los síntomas cognitivos (en el dorsolateral), negativos (en ambos), y afectivos (ventromedial) de la esquizofrenia. La administración de antagonistas $D_2$ podría reducir aún más esa actividad en esta vía y, por tanto, no solo no mejorar sino empeorar estos síntomas.

parte de sistema nervioso extrapiramidal, estos efectos secundarios asociados con el bloqueo de los receptores $D_2$ en esta parte del cerebro son en ocasiones llamados síntomas extrapiramidales o SEP (Figuras 5-4 y 5-6).

Todavía es peor si estos receptores $D_2$ de la vía dopaminérgica nigroestriatal son bloqueados de forma crónica (Figura 5-7), lo que puede producir un trastorno hiperquinésico del movimiento conocido como disquinesia tardía. Esta ocasiona movimientos faciales y linguales, como si se mascara permanentemente chicle, protusiones linguales, y movimientos faciales y de los miembros que pueden ser rápidos, espasmódicos o coreiformes (como de baile). La disquinesia tardía es, por tanto, producida por la administración a largo plazo de antipsicóticos convencionales y se cree que es mediada por cambios, a veces irreversibles, en los receptores $D_2$ de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Específicamente, se supone que estos receptores llegan a ser supersensibles o regulados al alza (es decir, incrementando su número) quizá en un intento vano de superar el bloqueo inducido por los fármacos en el estriado (Figura 5-7).

Aproximadamente, un 5% de los pacientes que siguen tratamiento con antipsicóticos convencionales desarrollan disquinesia tardía cada año (es decir, un 25% de los pacientes a los cinco años), una perspectiva no demasiado alentadora para una enfermedad de por vida que se inicia en alrededor de los veinte años. El riesgo de desarrollo de disquinesia tardía en sujetos ancianos llega

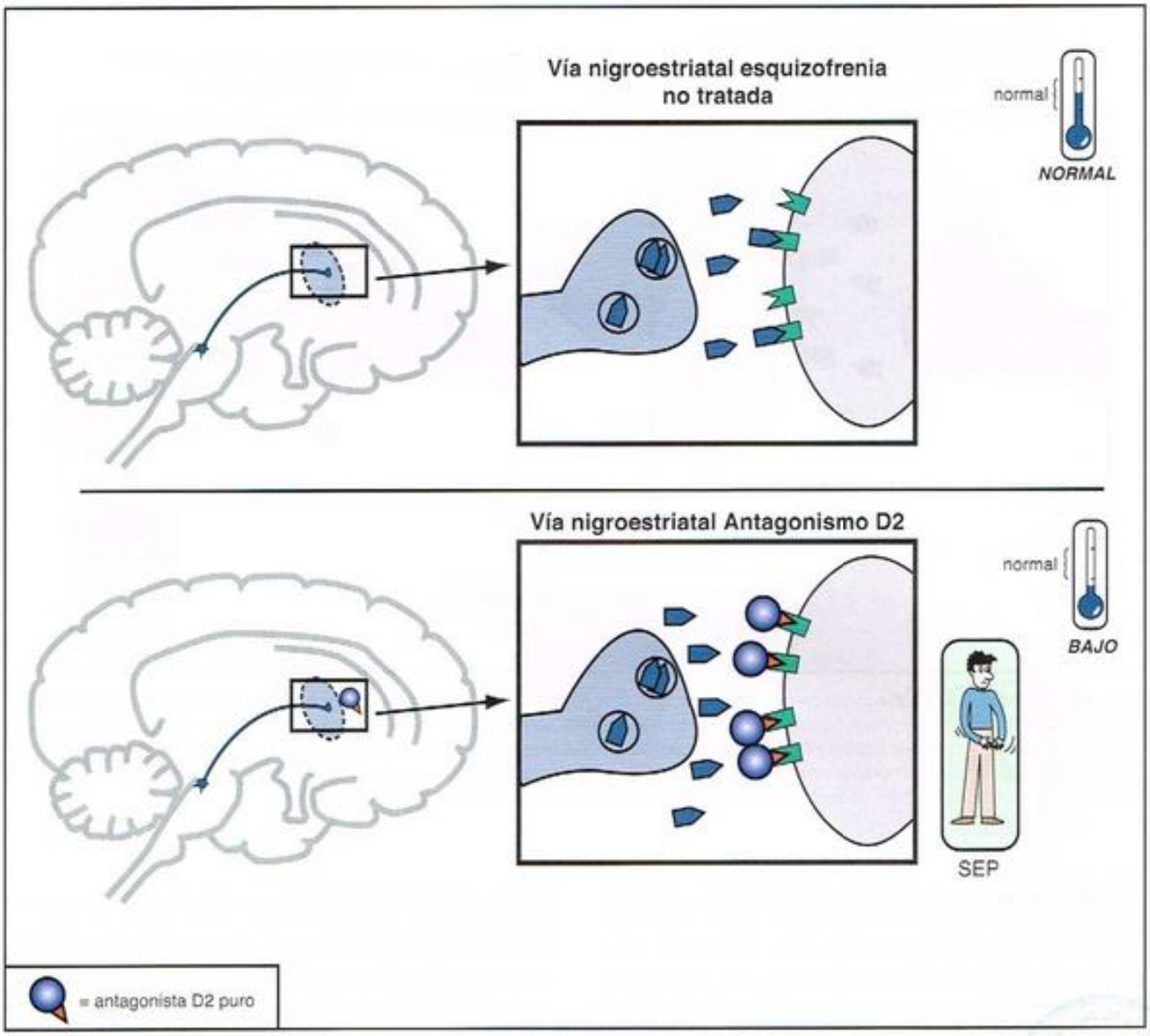



**Figura 5-6. Vía dopaminérgica nigroestriatal y antagonistas $D_2$.** La vía dopaminérgica nigroestriatal no está en teoría afectada en la esquizofrenia, aquí representada con un haz morado. Sin embargo, el bloqueo de los receptores $D_2$, como ocurre con los antipsicóticos convencionales, impide que la dopamina se una en esa localización y puede ocasionar efectos secundarios motores que son a menudo denominados de forma genérica síntomas extrapiramidales (SEP).

a alcanzar el 25% dentro del primer año de exposición a antipsicóticos convencionales. Sin embargo, si el bloqueo de los receptores $D_2$ se retira lo suficientemente pronto, la disquinesia puede revertir. Esto es teóricamente debido a un "reajuste" de estos receptores por un descenso en el número o sensibilidad de los $D_2$ en la vía nigroestriatal debido a que la medicación que había estado bloqueándolos es retirada. Sin embargo, después de mucho tiempo de tratamiento, los receptores $D_2$ aparentemente no pueden volver a la normalidad, incluso cuando los antipsicóticos convencionales se emplean de forma discontinua. Esto lleva a una disquinesia tardía irreversible, que persiste independientemente de que los antipsicóticos sean o no administrados.

¿Hay alguna forma de prever qué pacientes sufrirán disquinesia tardía después del tratamiento crónico con antipsicóticos? Los pacientes que desarrollan síntomas extrapiramidales de forma precoz durante el tratamiento pueden tener hasta dos veces más probabilidades de desarrollar disquinesia tardía si el tratamiento con el antipsicótico convencional se continua de forma crónica. A su vez, genotipos específicos de receptores de dopamina pueden conferir importantes factores de riesgo genético de desarrollar disquinesia tardía con el trata-

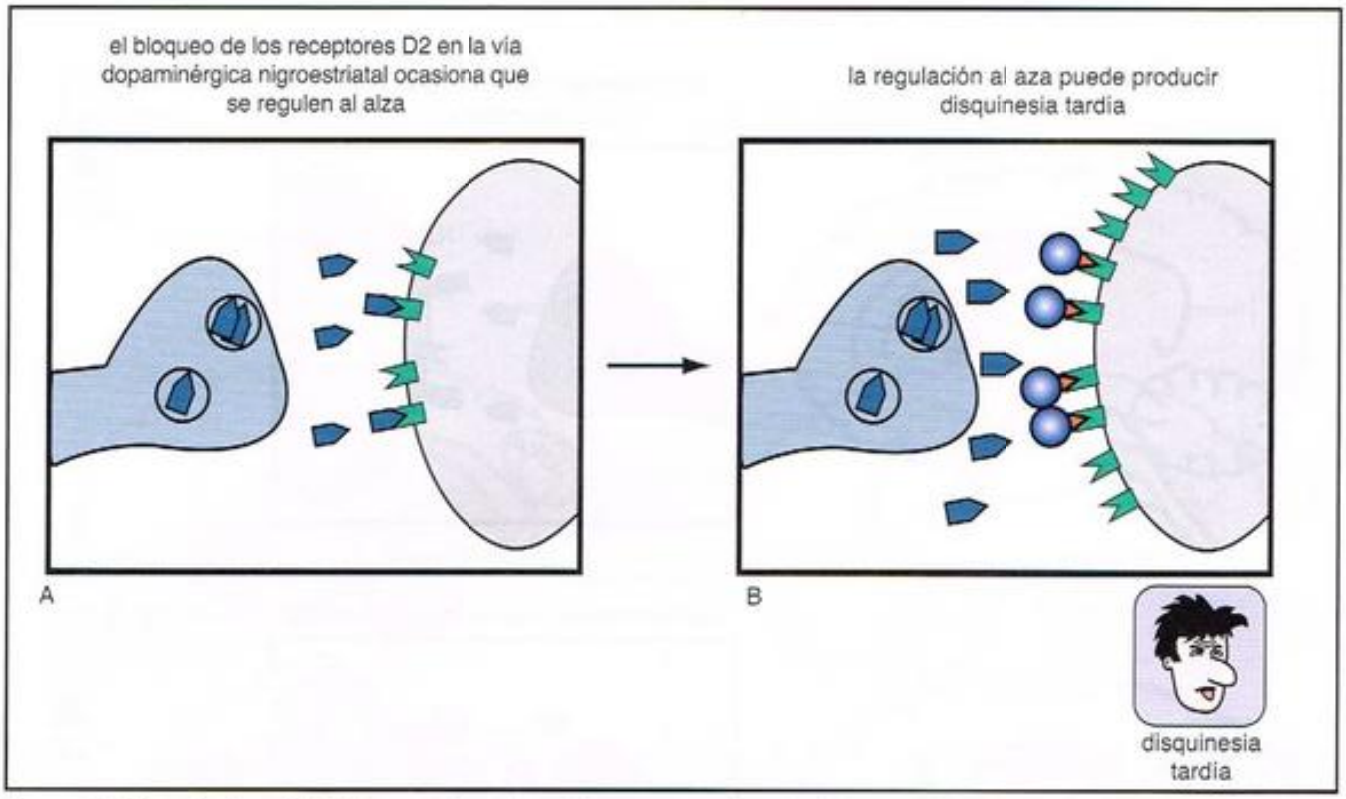



**Figura 5-7. Disquinesia tardía.** El bloqueo a largo plazo de los receptores $D_2$ en la vía dopaminérgica nigroestriatal puede ocasionar una regulación al alza de esos receptores, lo cual puede conducir a una situación motora de hiperquinesia conocida como disquinesia tardía, caracterizada por movimientos faciales y linguales (por ejemplo: profusiones linguales, muecas, movimientos de masticación) así como movimientos rápidos o espasmódicos de los miembros. Esta regulación al alza puede ser una consecuencia de un intento inútil por parte de la neurona de superar el bloqueo de los receptores dopaminérgicos inducido por los medicamentos.

miento con un antipsicótico convencional. Sin embargo, el riesgo de aparición de disquinesia tardía puede disminuir considerablemente después de 15 años de tratamiento con antipsicóticos convencionales, presumiblemente porque los pacientes que no han desarrollado disquinesia tardía en ese período tienen menos factores de riesgo genético.

Una complicación rara, aunque potencialmente fatal, denominada "síndrome maligno neuroléptico", asociada a rigidez muscular extrema, fiebre alta, coma e incluso muerte, y posiblemente relacionada en parte con el bloqueo del receptor $D_2$ en la vía nigroestriatal, también puede ocurrir con agentes antipsicóticos convencionales.

## Elevación de la prolactina

Los receptores $D_2$ en la vía dopaminérgica tuberoinfundibular también son bloqueados por los antipsicóticos convencionales, haciendo que la concentración plasmática de la prolactina aumente, lo que se llama hiperprolactinemia (Figura 5-8). Esto está asociado a una fenómeno llamado galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (ciclos menstruales irregulares o falta de estos). La hiperprolactinemia puede, por tanto, sobre todo en mujeres, interferir con la fertilidad. Podría también llevar a una desmineralización ósea más rápida, especialmente en mujeres posmenopáusicas que no reciben tratamiento de sustitución estrogénica. Otros problemas asociados con niveles elevados de la prolactina son la disfunción sexual y el aumento de peso, aunque el papel de la prolactina a la hora de producir estos problemas no esta claro.

## El dilema del bloqueo de los receptores $D_2$ en todas las vías dopaminérgicas

Es evidente que el uso de antipsicóticos convencionales ocasiona un grave dilema: no hay duda de que la medicación antipsicótica tiene un efecto terapéutico más que importante sobre los síntomas positivos de la psicosis a través del bloqueo de las neuronas dopaminérgicas hiperactivas de la vía mesolímbica. Sin embargo, hay *varias* vías dopaminérgicas en el cerebro. Parece que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en *una sola* de ellas es útil Figura 5-3, mientras que en las restantes vías puede

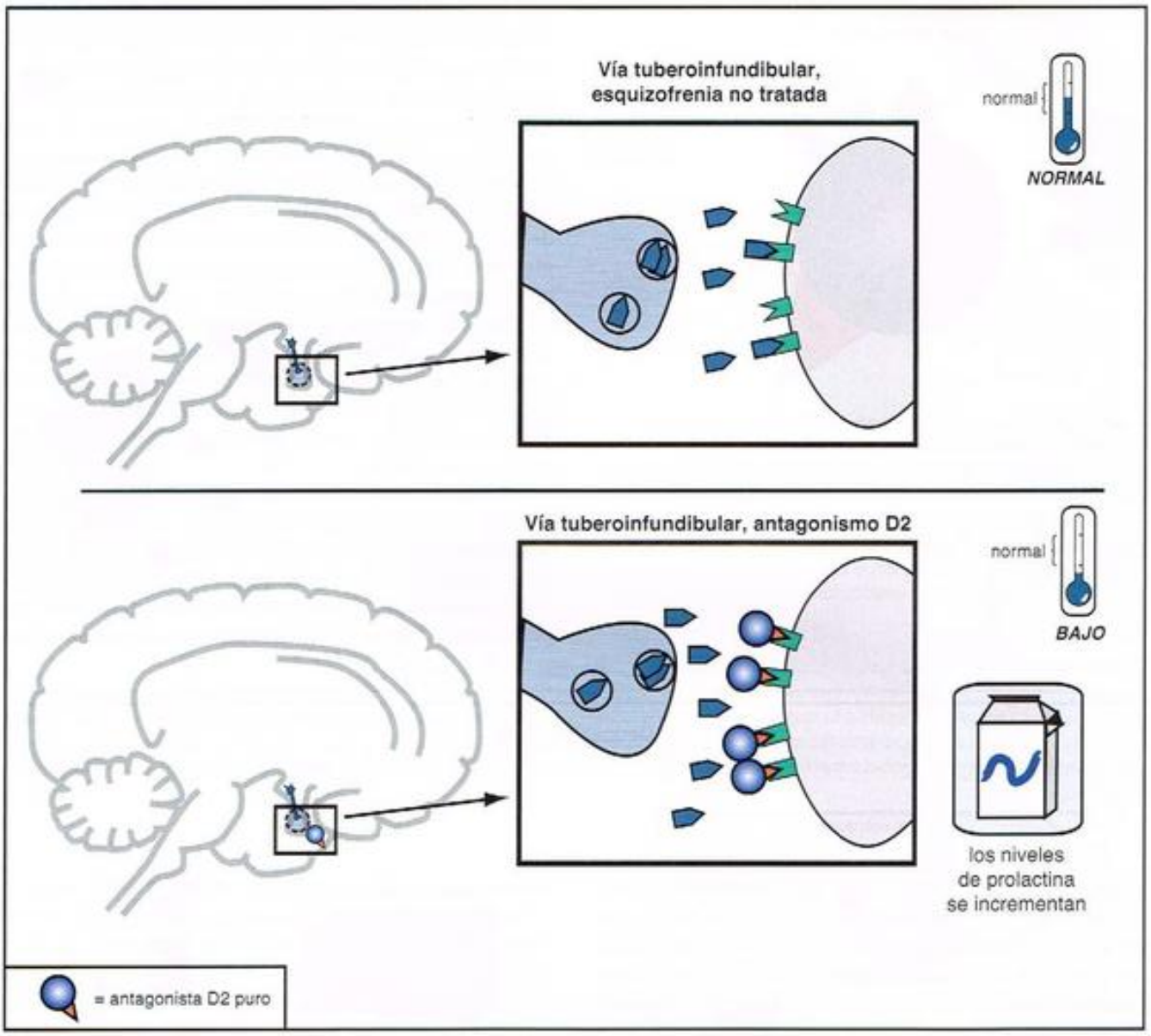



**Figura 5-8. Vía dopaminérgica tuberoinfundibular y antagonistas $D_2$.** La vía dopaminérgica tuberoinfundibular, que se proyecta desde el hipotálamo a la glándula pituitaria, es, teóricamente, "normal" en la esquizofrenia no tratada. Los antagonistas de los receptores $D_2$ reducen la actividad en esta vía impidiendo la unión de la dopamina a los receptores $D_2$. Esto ocasiona que se eleven los niveles de prolactina, lo que se asocia con efectos secundarios como galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (menstruación irregular).

ser perjudicial (Figura 5-4 a 5-8). La duda farmacológica aquí es qué hacer cuando se pretende *disminuir* los niveles de dopamina en la vía dopaminérgica mesolímbica para tratar los síntomas psicóticos positivos e *incrementar* simultáneamente la dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical para tratar los síntomas cognitivos y negativos y que se mantengan inalterados a nivel nigroestriatal y tuberoinfundibular para evitar efectos secundarios. Este dilema puede haber sido solucionado en parte por los antipsicóticos atípicos descritos en las siguientes secciones y es una de las razones por las que estos han reemplazado ampliamente a los agentes convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis a nivel mundial.

## Las propiedades de bloqueo colinérgico muscarínico de los antipsicóticos convencionales

Además de bloquear los receptores $D_2$ en todas las vías dopaminérgicas (Figuras 5-3 a 5-8), los antipsicóticos

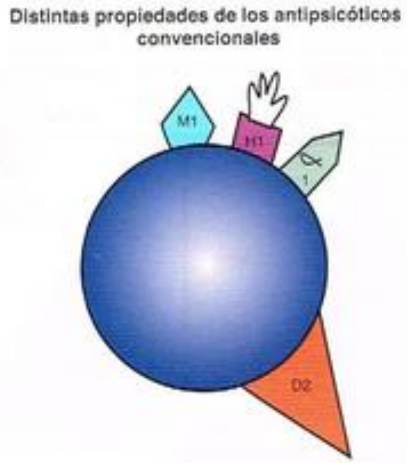



**Figura 5-9. Antipsicótico convencional.** Aquí se muestra un icono que representa un antipsicótico convencional. Los antipsicóticos convencionales tienen propiedades derivadas de su antagonismo dopaminérgico $D_2$. Los perfiles de receptores difieren para cada agente, contribuyendo a perfiles divergentes de efectos secundarios. Sin embargo, algunas características importantes que múltiples agentes comparten son la capacidad de bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos, los histaminérgicos $H_1$ y/o los $\alpha_1$ adrenérgicos.

convencionales tienen otras importantes propiedades farmacológicas (Figura 5-9). Una acción farmacológica particularmente importante de algunos antipsicóticos convencionales es su capacidad para bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos $M_1$ (Figuras 5-9 a 5-11). Esto puede causar efectos secundarios no deseables tales como sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y enlentecimiento cognitivo (Figura 5-10). Los diferentes grados de bloqueo colinérgico muscarínico pueden también explicar por qué algunos antipsicóticos convencionales tienen mayor propensión que otros a producir efectos secundarios extrapiramidales. Es decir, aquellos agentes que causan más síntomas extrapiramidales (SEP) son aquellos con propiedades anticolinérgicas *débiles*, mientras que aquellos que causan menos síntomas extrapiramidales (SEP) son los que tienen propiedades anticolinérgicas *más fuertes*.

¿Cómo el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos reduce los SEP causados por el bloqueo de los receptores $D_2$ en la vía nigroestriatal? Este efecto parece estar basado en el hecho de que la dopamina y la acetilcolina tienen una relación recíproca entre sí en la vía nigroestriatal (Figura 5-11). Las neuronas dopaminérgicas

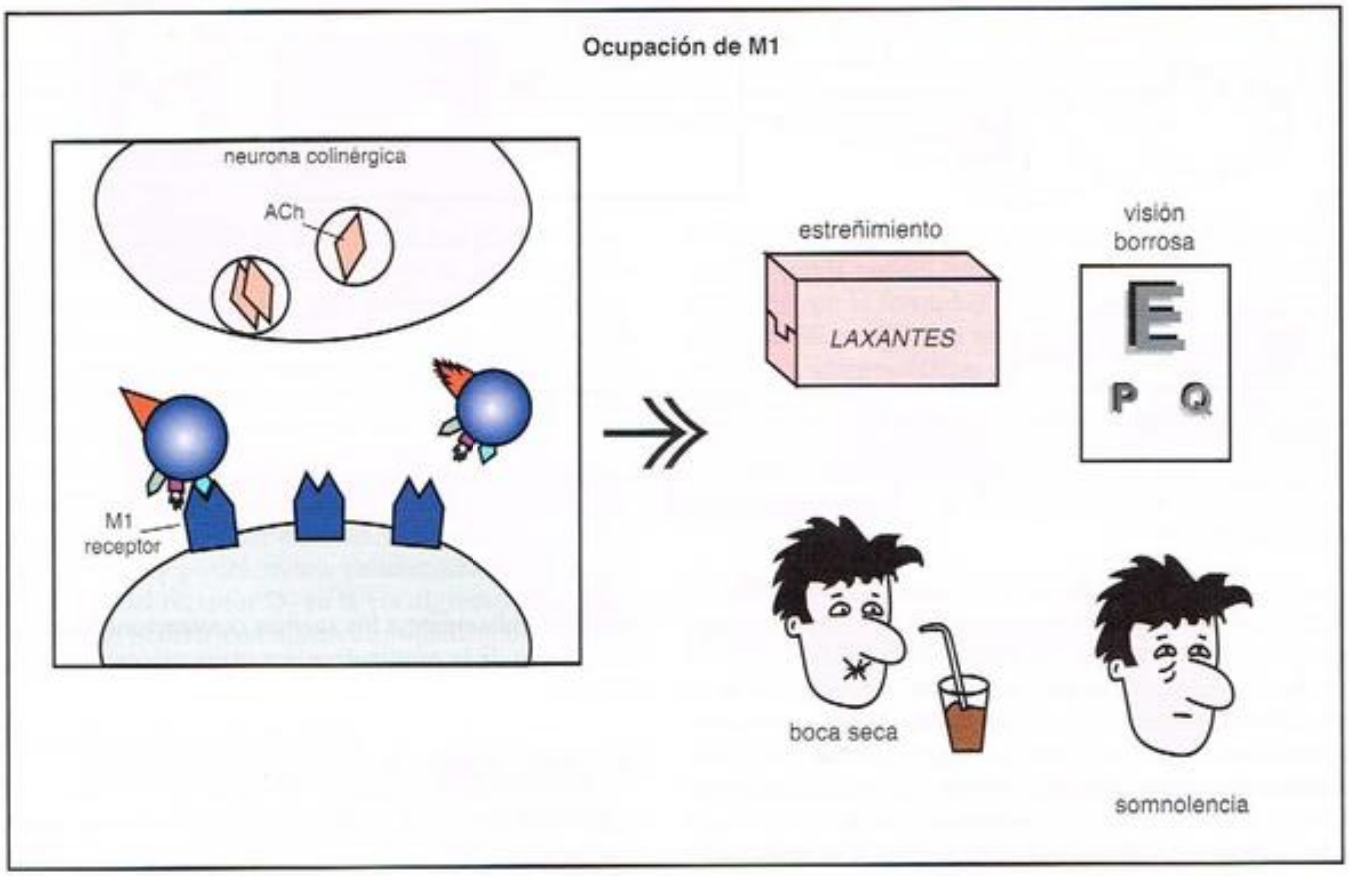



**Figura 5-10. Efectos secundarios por el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos.** En este diagrama el icono del antipsicótico convencional se muestra con su porción M1 anticolinérgica antimuscarínica insertada en los receptores de acetilcolina, causando los efectos secundarios de estreñimiento, visión borrosa, sequedad bucal y somnolencia.

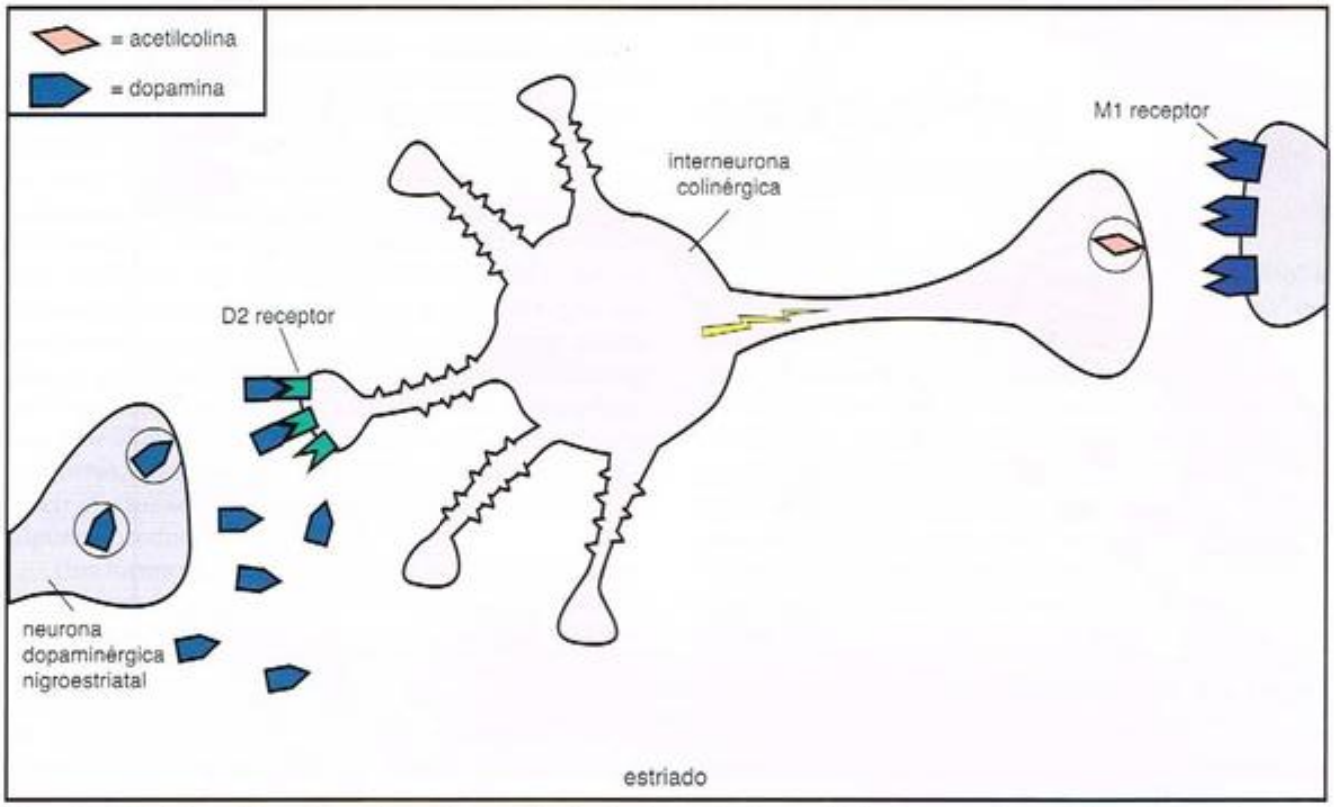



**Figura 5-11A. Interacción recíproca dopamina-acetilcolina.** La dopamina y la acetilcolina tienen una interacción recíproca en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Las neuronas dopaminérgicas realizan aquí sus conexiones con la dendrita de una neurona colinérgica. Normalmente, la dopamina suprime la actividad de la acetilcolina (no se libera acetilcolina del axón colinérgico situado a la derecha).

de la vía dopaminérgica nigroestriatal hacen conexiones postsinápticas con las neuronas colinérgicas (Figura 5-11A). La dopamina normalmente *inhibe* la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas postsinápticas de la vía nigroestriatal, suprimiendo así la actividad de la acetilcolina allí (Figura 5-11A). Si la dopamina no puede seguir suprimiendo la liberación de acetilcolina porque los receptores dopaminérgicos están siendo bloqueados por un antipsicótico convencional, entonces la acetilcolina se hace más activa (Figura 5-11B).

Una forma de compensar esta hiperactividad de la acetilcolina es bloquearla con agentes anticolinérgicos (Figura 5-11C). Por tanto, los fármacos con acción anticolinérgica reducirán el exceso de actividad de la acetilcolina causado por la supresión de la inhibición dopaminérgica cuando los receptores dopaminérgicos son bloqueados (Figura 5-10 y 5-11C). Si hay propiedades anticolinérgicas en un mismo medicamento junto a las de bloqueo de los receptores $D_2$, estas tenderán a mitigar los efectos del bloqueo $D_2$ en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Por tanto, los antipsicóticos convencionales con propiedades anticolinérgicas potentes tienen una menor tendencia a producir SEP que aquellos con propiedades anticolinérgicas débiles (Figura 10-9). Por otra parte, los efectos del bloqueo $D_2$ en la vía nigroestriatal también pueden mitigarse coadministrando un agente con propiedades anticolinérgicas. Esto ha conducido a la estrategia habitual de administrar agentes anticolinérgicos junto con antipsicóticos convencionales para reducir los SEP. Desafortunadamente, este uso concomitante de agentes anticolinérgicos no ha eliminado ni reducido el riesgo de los antipsicóticos convencionales de producir disquinesia tardía. Además, esto ocasiona los bien conocidos efectos secundarios de los agentes anticolinérgicos, tales como sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y disfunción cognitiva (Figura 5-10).

## Otras propiedades farmacológicas de los medicamentos antipsicóticos

Además, hay otras propiedades farmacológicas asociadas con los medicamentos antipsicóticos. Estas incluyen, generalmente, el no deseado bloqueo de los receptores de histamina $H_1$ (Figura 5-9), que causa ganancia de peso y somnolencia, así como el bloqueo de los re-

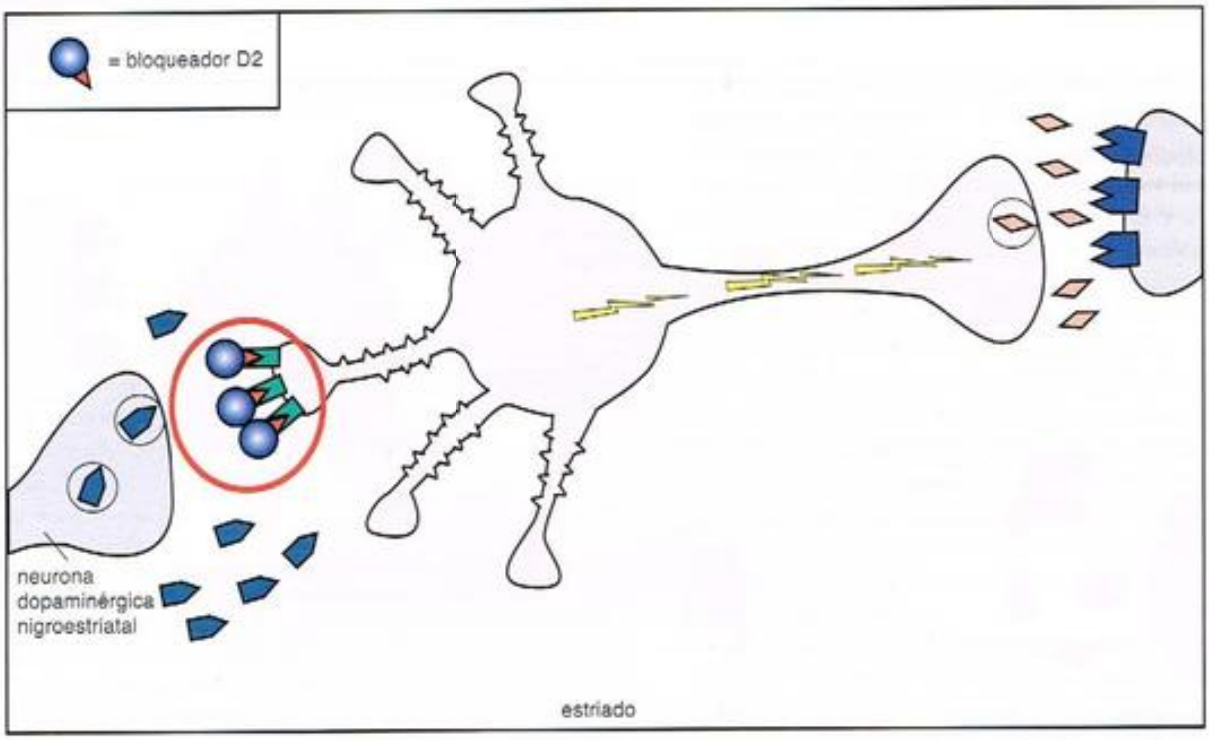



**Figura 5-11B. Dopamina, acetilcolina y antagonismo $D_2$.** La figura muestra lo que ocurre con la actividad de la acetilcolina cuando los receptores dopaminérgicos son bloqueados. Dado que la dopamina normalmente suprime la actividad de la acetilcolina, el suprimir la inhibición dopaminérgica ocasiona un incremento en la actividad de esta. Así, si los receptores dopaminérgicos son bloqueados en los receptores $D_2$ de la dendrita colinérgica de la izquierda, la acetilcolina llega a estar mucho más activa, con una liberación incrementada en el axón de la derecha. Esto se asocia con la producción de síntomas extrapiramidales (SEP). El mecanismo farmacológico de los SEP parece ser, por tanto, un relativo déficit de dopamina y un relativo exceso de acetilcolina.

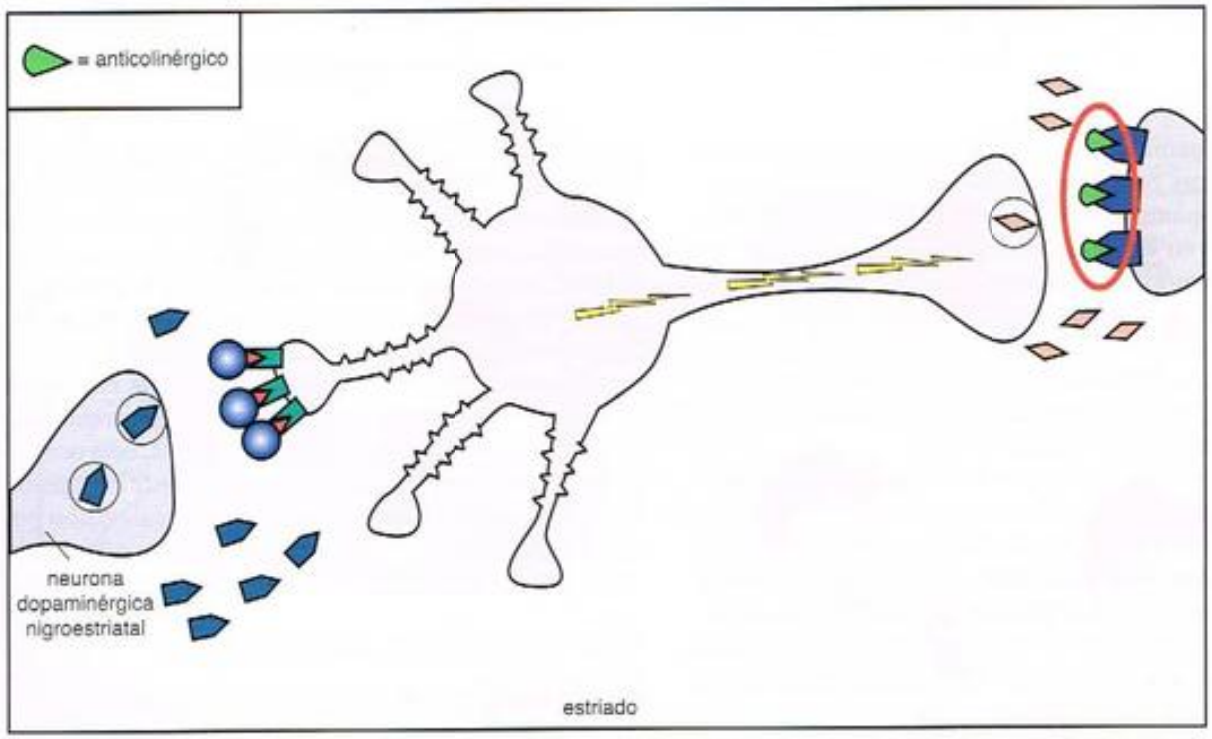



**Figura 5-11C. Antagonismo $D_2$ y agentes anticolinérgicos.** Una compensación de la hiperactividad que ocurre cuando los receptores dopaminérgicos son bloqueados es el bloqueo de los receptores de acetilcolina con un agente anticolinérgico (los receptores M1 son bloqueados por un anticolinérgico situado a la derecha de la figura). Por tanto, los anticolinérgicos vencen el exceso de actividad de la acetilcolina causado por la supresión de la inhibición dopaminérgica cuando los receptores dopaminérgicos son bloqueados por antipsicóticos convencionales. Esto significa que se reducen los síntomas extrapiramidales (SEP).

ceptores $\alpha_1$-adrenérgicos que causa problemas cardiovasculares tales como hipotensión ortostática y somnolencia. Los antipsicóticos convencionales difieren en su capacidad para bloquear los distintos receptores representados en la Figura 5-9. Por ejemplo, el haloperidol, un antipsicótico convencional muy extendido, tiene relativamente poca acción de unión anticolinérgica o antihistamínica, mientras que el antipsicótico convencional clorpromacina tiene una potente acción de unión anticolinérgica y antihistamínica. A causa de esto, los antipsicóticos convencionales difieren de alguna forma en sus perfiles de efectos secundarios incluso aunque no lleguen a diferir en sus perfiles de efectos terapéuticos. Por ello, algunos antipsicóticos son más sedantes que otros, otros pueden tener mayor capacidad de producir efectos secundarios cardiovasculares que otros, y algunos producen más SEP que otros.

Una forma un tanto anticuada de subclasificar los antipsicóticos convencionales es "baja potencia" frente a "alta potencia" (Tabla 5-1). En general, tal como su nombre indica, los agentes de baja potencia requieren dosis más altas que los agentes de alta potencia, pero además los agentes de baja potencia tienden a presentar más de las propiedades adicionales aquí explicadas que los de alta potencia; concretamente, los agentes de baja potencia tienen mayores propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y antagonistas $\alpha_1$ que los de alta potencia, y probablemente por eso sean más sedantes en general. Existe una serie de antipsicóticos convencionales disponibles en formulaciones *depot* de acción prolongada (Tabla 5-1).

## Antipsicóticos atípicos

### ¿Qué define a un antipsicótico como "atípico"?

Desde una perspectiva clínica, el "antipsicótico atípico" se define en parte por las propiedades clínicas "atípicas" que distinguen estos medicamentos de los antipsicóticos convencionales. Es decir, los antipsicóticos atípicos tienen *acciones antipsicóticas equivalentes* pero *síntomas extrapiramidales reducidos* y *menor hiperprolactinemia* respecto a los convencionales. Por tanto, son "atípicos" respecto a lo que se espera de un antipsicótico clásico, convencional, de primera generación. Dado que casi todos los agentes con este perfil atípico llegaron tras la introducción de clozapina, a veces reciben el nombre de antipsicóticos de *segunda generación*.

Desde una perspectiva farmacológica, como grupo, los antipsicóticos atípicos actuales pueden ser definidos como *antagonistas dopaminérgicos serotoninérgicos*, con antagonismo del receptor de serotonina $5HT_{2A}$ que acompaña al antagonismo de $D_2$ simultáneamente (Figura 5-12). Además de estas, las acciones farmacológicas que en teoría facilitan el perfil clínico de los antipsicóticos atípicos de SEP reducidos y menor hiperprolactinemia con acciones antipsicóticas comparables incluyen el agonismo parcial sobre los receptores $5HT_{1A}$ y $D_2$. Cada

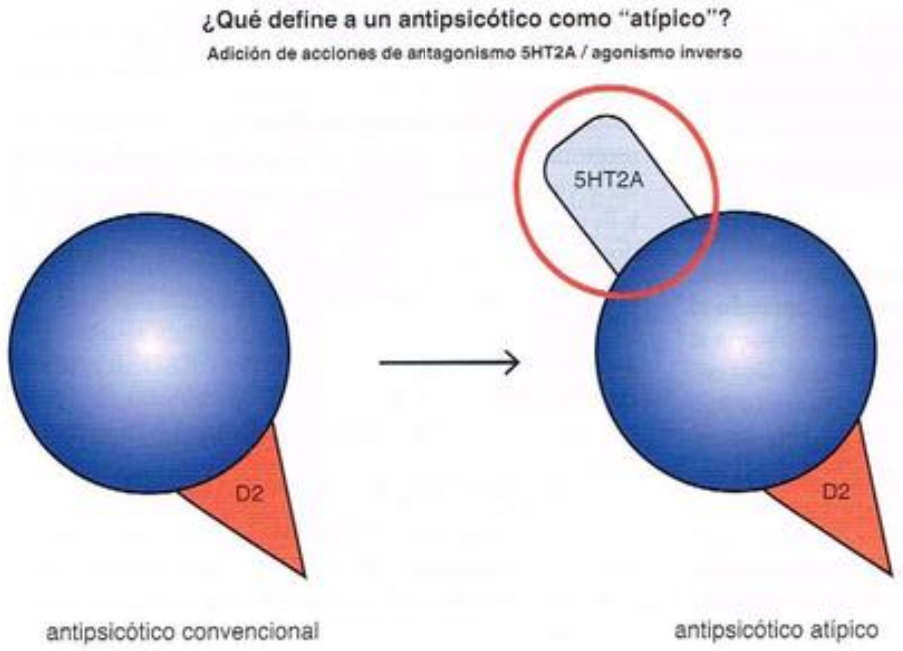



**Figura 5-12. Antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico.** Lo que hace "atípicos" a los antipsicóticos atípicos ha sido a menudo atribuido a la unión del antagonismo $D_2$ al antagonismo $5HT_{2A}$ serotoninérgico. Un icono muestra a la derecha esta acción farmacológica dual.

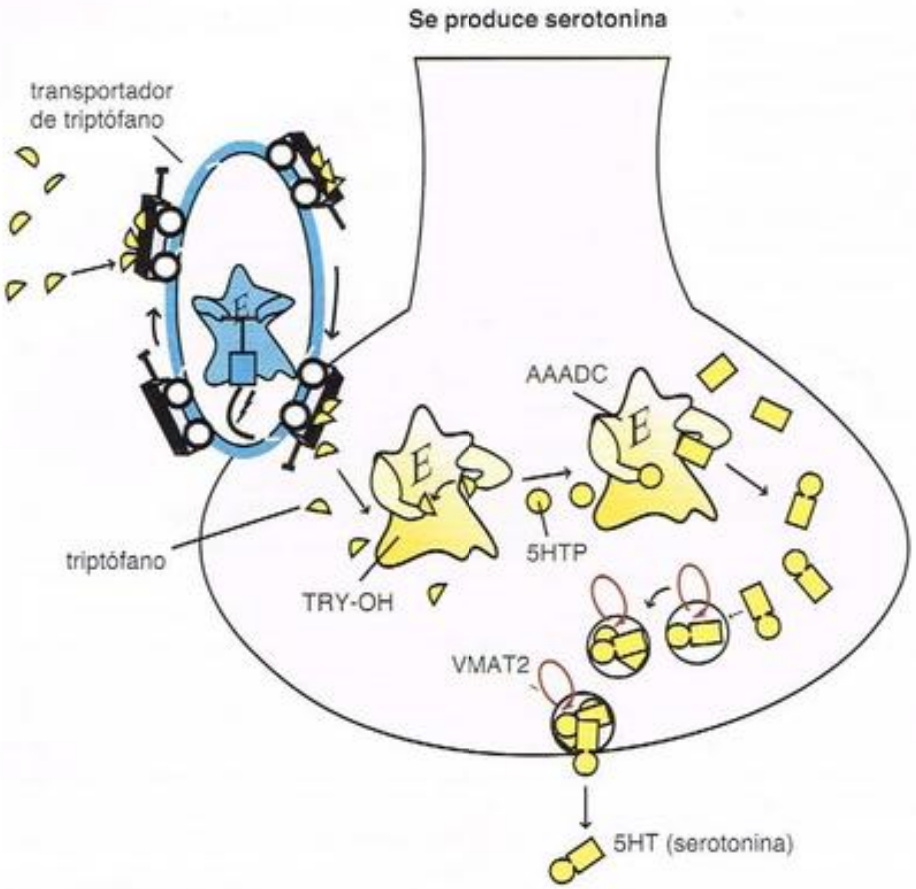



**Figura 5-13. Síntesis de la serotonina.** La serotonina (5-hidroxitriptamina [5HT]) es producida a partir de enzimas tras el transporte del aminoácido precursor triptófano dentro de la neurona de serotonina. El transportador de triptófano es distinto del de la serotonina. Una vez transportado dentro de la neurona serotoninérgica, el triptófano es transformado por la enzima triptófano hidroxilasa (TRY-OH) en 5-hidroxitriptófano (5HTP), el cual es convertido entonces por la enzima aminoácido aromática decarboxilasa (AAADC) en 5HT. La serotonina es transportada a vesículas sinápticas posteriormente a través del transportador vesicular monoamina (VMAT2), donde permanece hasta ser liberada por un impulso neuronal.

uno de estos mecanismos será explicado a continuación. Para entender el mecanismo de acción de los antipsicótico atípicos y cómo difiere del de los antipsicóticos convencionales, es preciso comprender bien el funcionamiento del neurotransmisor serotonina y sus receptores; en este capítulo se expondrá con detalle la farmacología de la serotonina.

## Síntesis de la serotonina y terminación de la acción

La serotonina es también conocida como 5-hidroxitriptamina o 5HT. La síntesis de la 5HT comienza cuando el aminoácido triptófano es transportado desde el plasma al cerebro para servir como precursor (Figura 5-13). Dos enzimas convierten entonces el triptófano en serotonina: primero la triptófano hidroxilasa (TRY-OH) convierte el triptófano 5-hidroxi-triptófano y entonces la amino ácida decarboxilasa aromática (AAADC) convierte la 5HTP en 5HT (Figura 5-13). Después de la síntesis, la 5HT es cargada en vesículas sinápticas por un transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y almacenado allí hasta que llegue el momento de su uso durante la neurotransmisión.

La acción de la 5HT finaliza cuando es enzimáticamente destruida por la MAO y convertida en un metabolito inactivo (Figura5-14). Las neuronas serotoninérgicas contienen MAO-B, que tiene una baja afinidad por la 5HT, por lo que se cree que mucho de 5HT es degradada enzimáticamente por la MAO A cuando se libera fuera de la neurona. La neurona 5HT tiene también un transportador presináptico de serotonina llamado transportador de serotonina (SERT), que es específico para la 5HT y termina las acciones serotoninérgicas expulsándola de las sinapsis y llevándola de vuelta al nervio terminal presináptico, donde puede ser realmacenado en vesículas sinápticas para su uso subsiguiente en otra neurotransmisión (Figura 5-14).

## Receptores $5HT_{2A}$

La clave para comprender por qué determinados antipsicóticos son atípicos reside en la comprensión de la farmacología de los receptores $5HT_{2A}$, y la relevancia de lo que ocurre cuando son bloqueados por los antipsicóticos atípicos. Todos los receptores $5HT_{2A}$ son postsinápticos, y están localizados en diversas regiones cerebrales. Cuando se localizan en las neuronas piramidales corti-

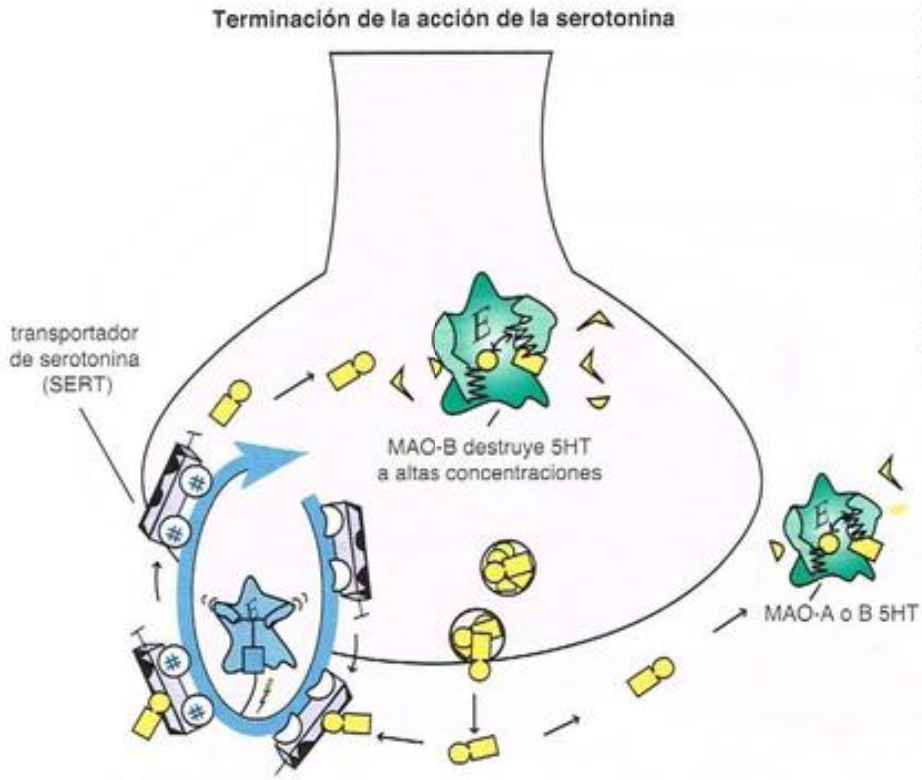



**Figura 5-14. Terminación de la acción de la serotonina.** La acción de la serotonina (5HT) es terminada por las enzimas monoaminaoxidasa A (MAO A) y B (MAO B) fuera de la neurona y por la MAO B dentro de la neurona cuando está presente en concentraciones elevadas. Estas enzimas transforman la serotonina en un metabolito inactivo. Hay también un transporte selectivo presináptico para la serotonina, llamado transportador de serotonina o SERT, que lleva a la serotonina fuera de la sinapsis de vuelta a la neurona presináptica.

cales, son excitatorios (Figura 5-15A, cuadro 1), y puede, por tanto, reforzar la liberación de glutamato posterior (Figura 5-15A, cuadro 2). Tal como se explica en el Capítulo 4, el glutamato regula la liberación posterior de dopamina, de modo que la estimulación (Figura 5-15A) o bloqueo (Figura 5-15B) de los receptores $5HT_{2A}$ puede también regular la liberación posterior de dopamina. Los receptores $5HT_{1A}$ corticales también regulan la liberación posterior de dopamina (Figura 5-15C, explicada a continuación).

### Los receptores $5HT_{2A}$ son frenos para la liberación de dopamina en el estriado

La estimulación de $5HT_{2A}$ de las neuronas corticales piramidales por la serotonina (Figura 5-15A, cuadro 1) hipotéticamente *bloquea la liberación de dopamina posterior* en el estriado. Lo hace mediante estimulación de la liberación de glutamato en el tallo cerebral que activa la liberación de GABA inhibitorio (Figura 5-15A, cuadro 2). Así queda inhibida la liberación de dopamina desde las neuronas en el estriado (Figura 5-15A).

### El antagonismo $5HT_{2A}$ corta el cable del freno

El antagonismo $5HT_{2A}$ de las neuronas corticales piramidales por un antipsicótico atípico interfiere con la acción de freno de la serotonina sobre la liberación de dopamina vía receptores $5HT_{2A}$ (Figura 5-15B, cuadro 1). Así, el antagonismo $5HT_{2A}$ en el córtex hipotéticamente *estimula la liberación posterior de dopamina* en el estriado (Figura 5-15B). Lo hace reduciendo la liberación de glutamato en el tallo cerebral, que por su parte, no es capaz de activar la liberación de GABA inhibitorio en las neuronas dopaminérgicas (Figura 5-15B, cuadro 2). La liberación posterior de dopamina desde las neuronas en el estriado queda así desinhibida, lo que en teoría debería mitigar los síntomas extrapiramidales.

### Los receptores $5HT_{2A}$ en otras zonas del cerebro también suponen un freno para la liberación de dopamina en el estriado

Los receptores $5HT_{2A}$ teóricamente regulan la liberación de dopamina desde las neuronas de dopamina del nigroestriado mediante mecanismos adicionales en otras zonas cerebrales. Es decir, las neuronas de serotonina cuyos cuerpos celulares en el rafe mesencefálico podrían inervar las neuronas de dopamina del nigrostriado tanto a nivel de los cuerpos celulares neuronales dopaminérgicos en la *substantia nigra* (Figura 5-16A, cuadro 2) como en los terminales axónicos neuronales dopaminérgicos en el estriado (Figura 5-16A, cuadro 1). Esta inervación puede ser tanto mediante una conexión directa entre la neurona serotoninérgica y la neurona dopaminérgica, como mediante una conexión indirecta con una interneurona GABA. La *estimulación del receptor* $5HT_{2A}$ por la serotonina en

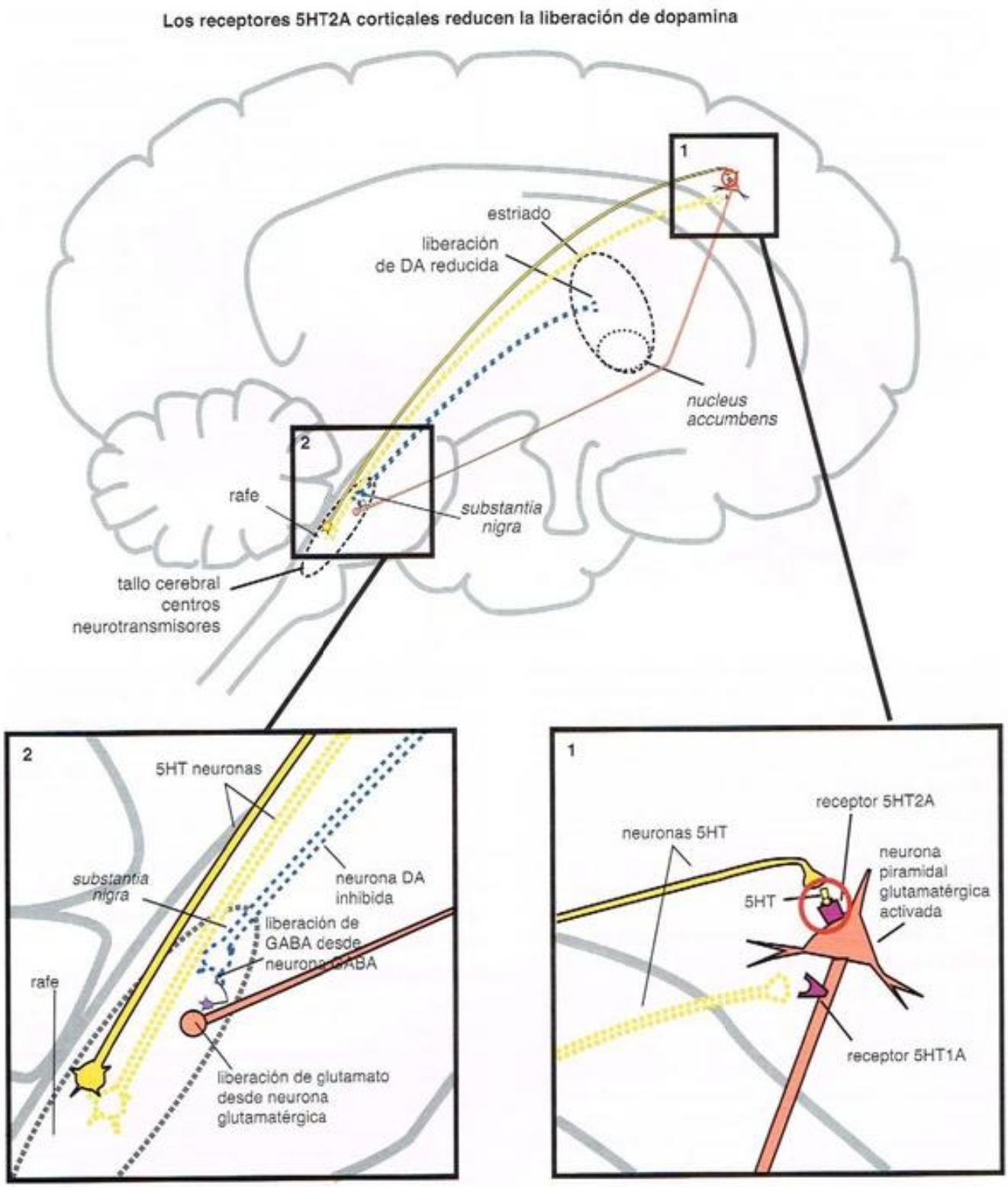



**Figura 5-15A. Los receptores $5HT_{2A}$ corticales reducen la liberación de dopamina.** Aquí se muestra el mecanismo por el que la liberación de serotonina en el córtex puede dar lugar a una reducción de la liberación de dopamina en el estriado. (1) La serotonina es liberada en el córtex y se une a receptores $5HT_{2A}$ en las neuronas piramidales glutamatérgicas, provocando la activación de esas neuronas. (2) La activación las neuronas piramidales glutamatérgicas da lugar a una liberación de glutamato en el tallo cerebral, que a su vez estimula la liberación de GABA. GABA se une a las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la *substantia nigra* al estriado, inhibiendo la liberación de dopamina (indicado mediante el borde punteado de la neurona dopaminérgica).

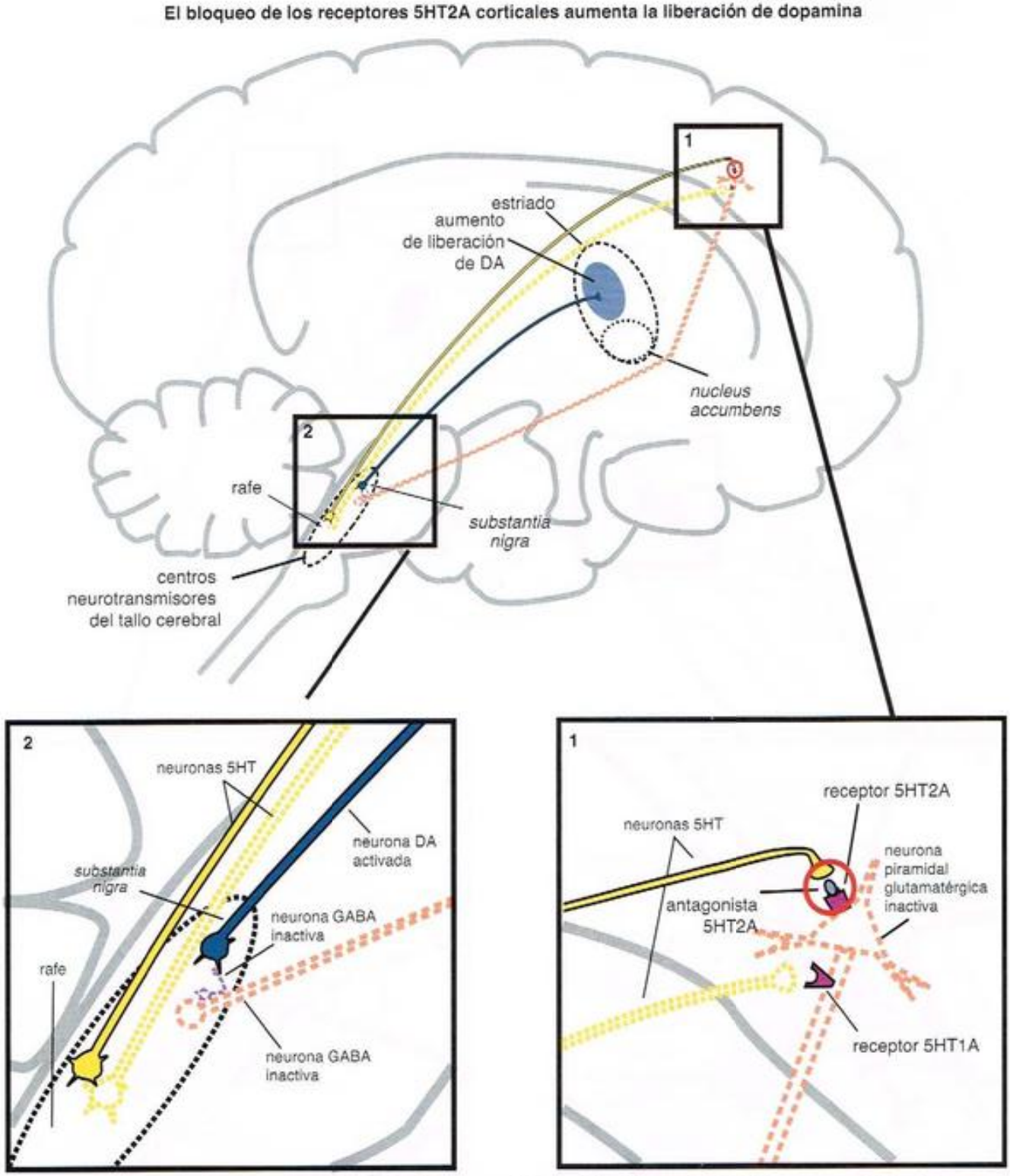



**Figura 5-15B. El bloqueo de receptores $5HT_{2A}$ corticales aumenta la liberación de dopamina.** (1) Si los receptores $5HT_{2A}$ de las neuronas piramidales glutamatérgicas son bloqueados, estas neuronas no pueden ser activadas por la liberación de serotonina en el córtex (indicado por el borde punteado de la neurona glutamatérgica). (2) Si el glutamato no es liberado desde las neuronas piramidales glutamatérgicas al tallo cerebral, la liberación de GABA no es estimulada y a su vez no se puede inhibir la liberación de dopamina desde la *substantia nigra* al estriado.

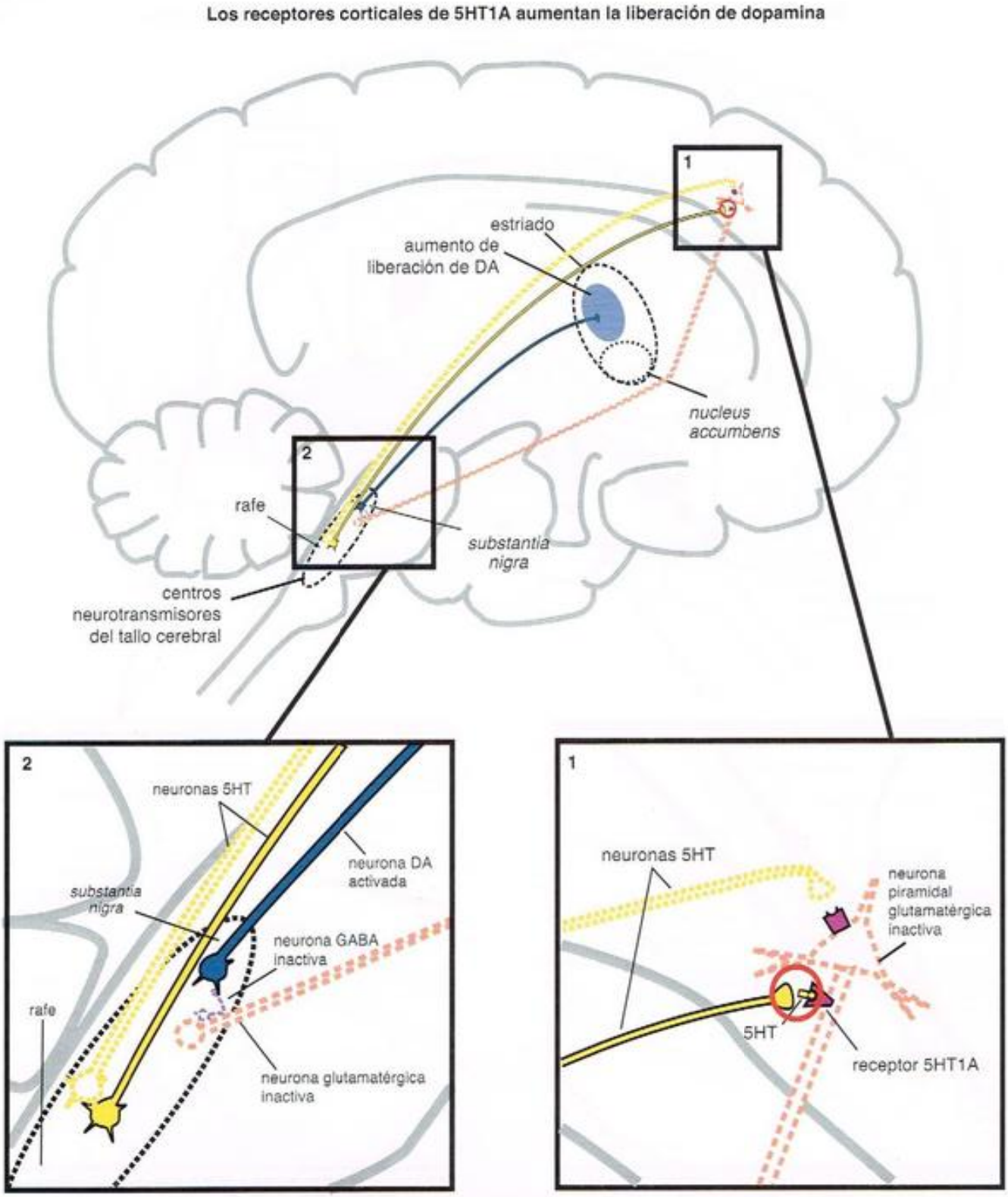



**Figura 5-15C. La estimulación del receptor $5HT_{1A}$ cortical aumenta la liberación de dopamina.** Las proyecciones de serotonina desde el núcleo del rafe al córtex también realizan conexiones axoaxónicas con las neuronas piramidales glutamatérgicas. (1) La serotonina liberada en estas sinapsis puede unirse a receptores $5HT_{1A}$, lo que produce una inhibición de la neurona glutamatérgica (indicado mediante el borde punteado de la neurona glutamatérgica). (2) Si no hay liberación de glutamato desde las neuronas piramidales glutamatérgicas al tallo cerebral, la liberación de GABA no es estimulada y no es posible inhibir la liberación de dopamina desde la *substantia nigra* al estriado. Así, la estimulación del receptor cortical $5HT_{1A}$ es funcionalmente análoga al bloqueo del receptor $5HT_{2A}$ cortical, en cuanto que ambas dan lugar a un aumento de la liberación de dopamina en el estriado.

**Los receptores 5HT2A de la *subtantia nigra* y estriado reducen la liberación de dopamina**

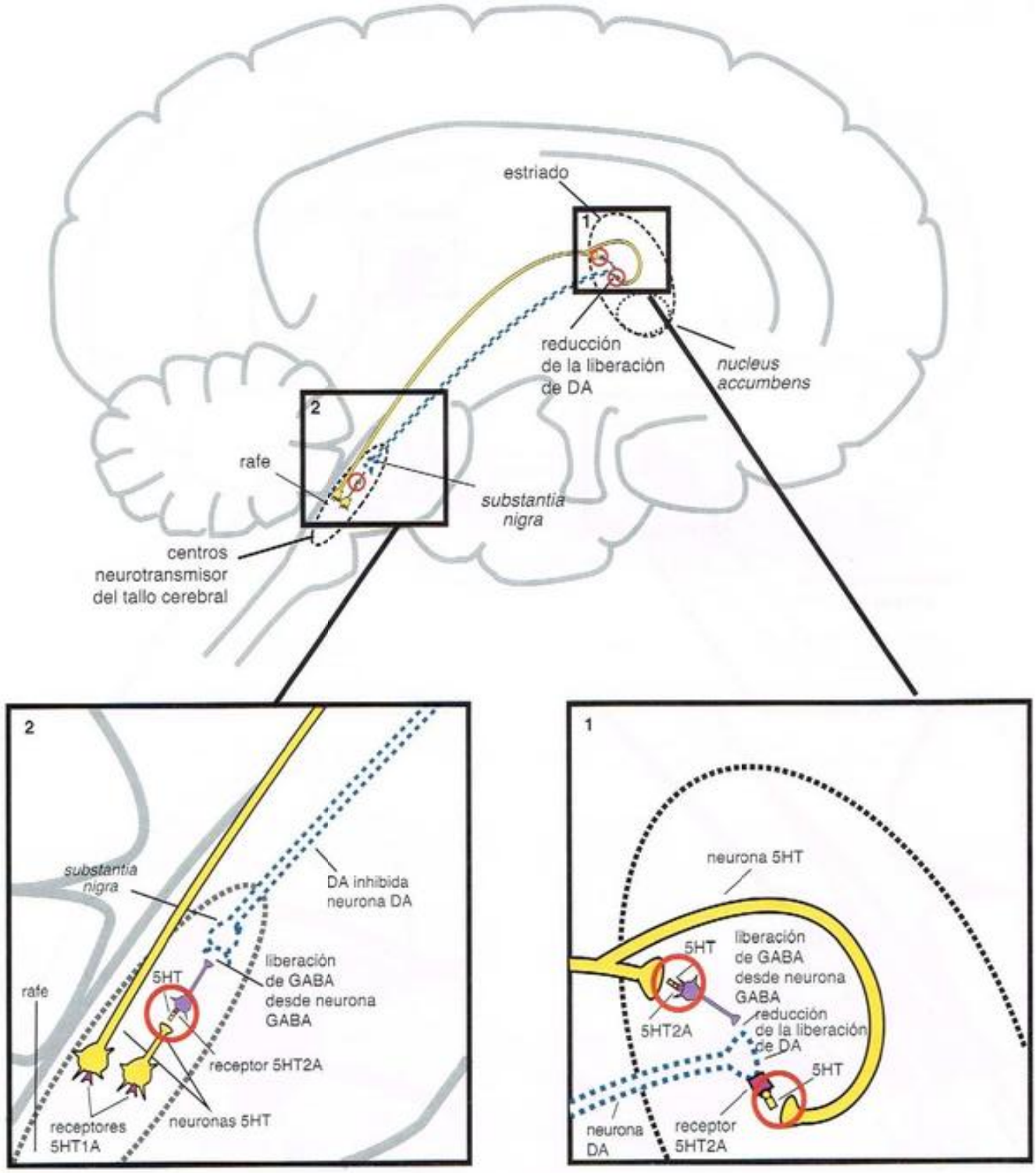



**Figura 5-16A. La estimulación de los receptores $5HT_{2A}$ de la *subtantia nigra* y estriado reduce la liberación de dopamina.** (1) En el estriado, las proyecciones serotoninérgicas hacen la sinapsis directamente con neuronas dopaminérgicas e indirectamente vía neuronas GABAérgicas. En las neuronas GABAérgicas, la unión de serotonina a receptores $5HT_{2A}$ desinhibe la liberación de GABA, que a su vez reduce la liberación de dopamina (indicado mediante el borde punteado de la neurona dopaminérgica). De modo similar, cuando la serotonina se une a receptores $5HT_{2A}$ directamente en neuronas dopaminérgicas, esto provoca una reducción de la liberación de dopamina. (2) La serotonina también puede reducir la liberación de dopamina en el estriado mediante la unión de $5HT_{2A}$ en el tallo cerebral. Es decir, la serotonina liberada en el núcleo del rafe se une a receptores $5HT_{2A}$ en las interneuronas GABAérgicas. Esto hace que se libere GABA en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*, inhibiendo así la liberación de dopamina en el estriado (indicado mediante el borde punteado de la neurona dopaminérgica).

**El bloqueo de los receptores 5HT2A de la *subtantia nigra* y estriado aumenta la liberación de dopamina**

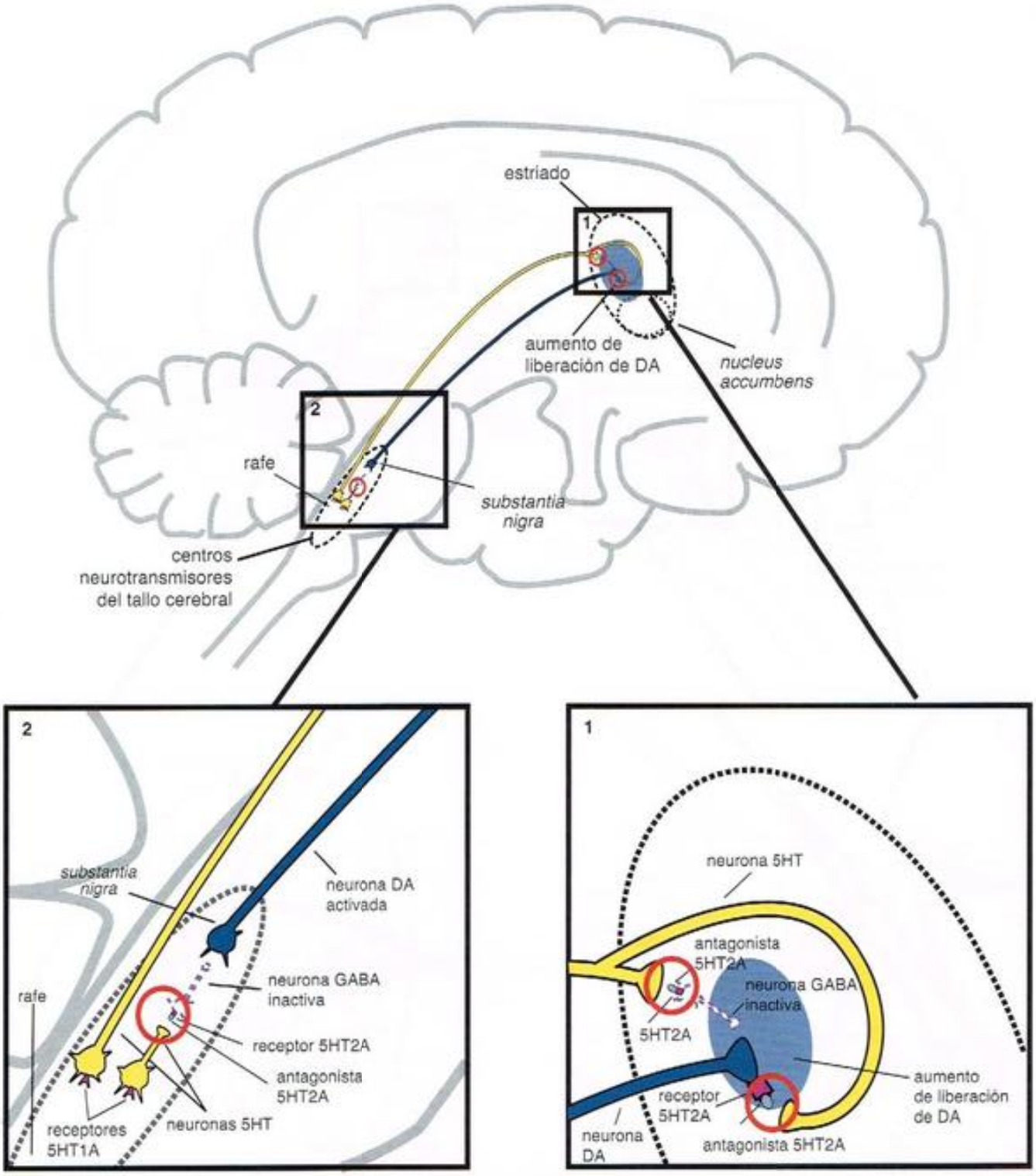



**Figura 5-16B. El bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ de la *subtantia nigra* y estriado aumenta la liberación de dopamina.** (1) Si los receptores $5HT_{2A}$ de las interneuronas GABAérgicas del estriado son bloqueados, la serotonina no es capaz de estimular estos receptores para provocar liberación de GABA (indicado mediante el borde punteado de la neurona GABAérgica). Así, GABA es incapaz de inhibir la liberación de dopamina. Igualmente, el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ directamente en las neuronas dopaminérgicas del estriado impide la inhibición de liberación de dopamina, aumentando así la dopamina del estriado. (2) En el tallo cerebral, el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ en las interneuronas GABAérgicas impide la liberación de GABA en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra* (indicado mediante el borde punteado de la neurona GABAérgica). Así, la dopamina puede ser liberada al estriado.

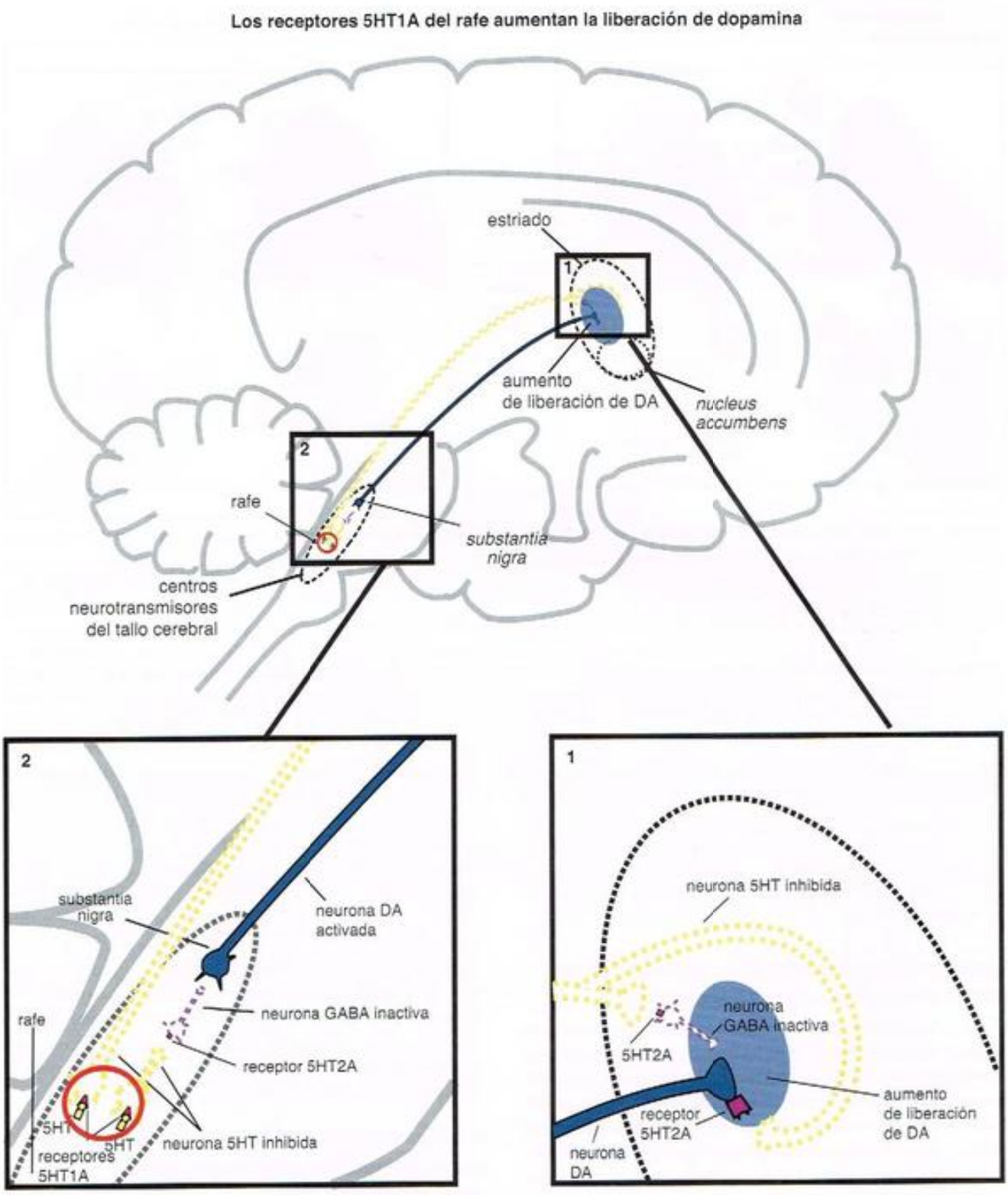



**Figura 5-16C. La estimulación de los receptores $5HT_{1A}$ del rafe aumenta la liberación de dopamina.** La unión de serotonina a los receptores $5HT_{1A}$ en el núcleo del rafe inhibe la liberación de serotonina (indicado mediante el borde punteado de las neuronas de serotonina). (1) En el estriado, la liberación reducida de serotonina implica que los receptores $5HT_{2A}$ de las neuronas GABAérgicas y dopaminérgicas no son estimulados, lo que a su vez significa que la liberación de dopamina no es inhibida. (2) De modo similar, en el tallo cerebral, la liberación reducida de serotonina implica que los receptores $5HT_{2A}$ de las interneuronas GABAérgicas no son estimulados, y por tanto, no hay liberación de GABA (indicado mediante el borde punteado de la neurona GABAérgica). Así, la dopamina puede ser liberada en el estriado.

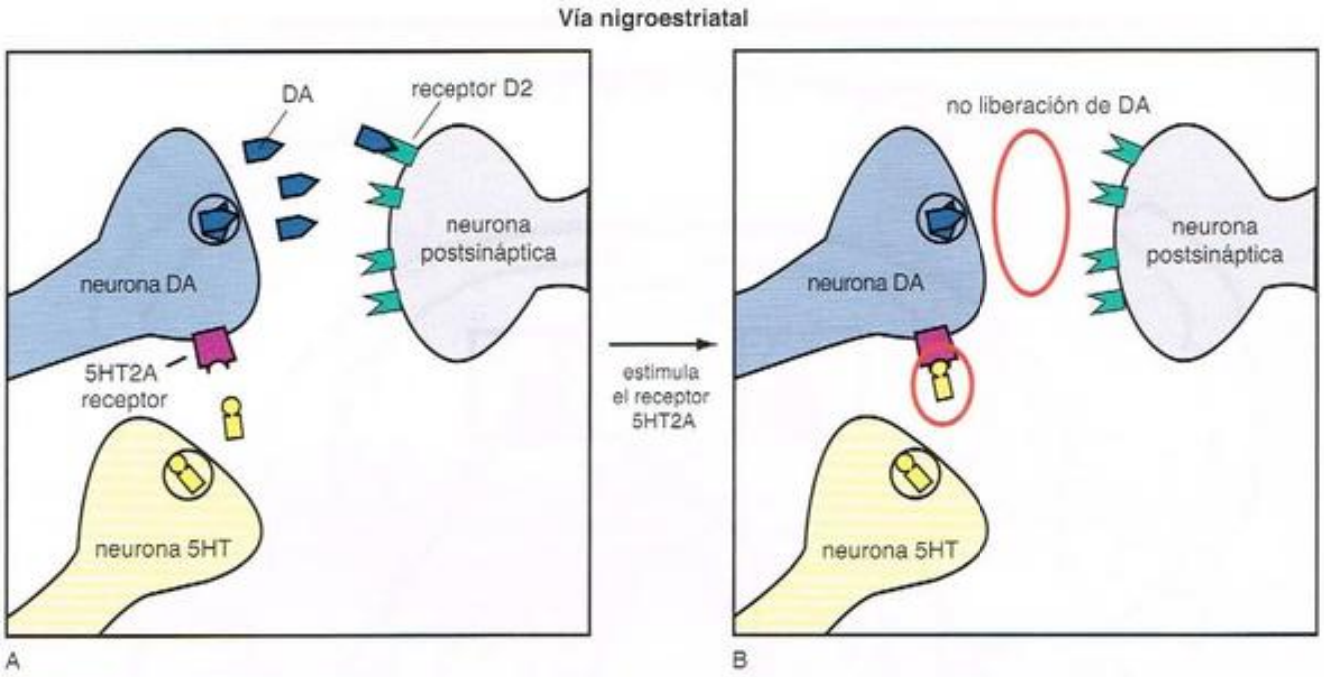



**Figura 5-17. Vista ampliada de las interacciones de serotonina (5HT) y dopamina (DA) en la vía DA nigroestriatal en los terminales axónicos del estriado.** Normalmente, el 5HT inhibe la liberación de DA. (A) La DA es liberada porque no hay 5HT que lo impida. Específicamente, no hay presencia de 5HT en este receptor $5HT_{2A}$ en la neurona DA nigroestriatal. (B) Ahora la liberación de DA es inhibida por el 5HT en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Cuando el 5HT ocupa su receptor $5HT_{2A}$ en la neurona DA (círculo inferior rojo), esto inhibe la liberación de DA, de modo que no hay DA en la sinapsis (círculo rojo superior).

cualquier extremo de las neuronas de la *substantia nigra* hipotéticamente *bloquea la liberación de dopamina* en el estriado (Figura 5-16A). Por otro lado, el *antagonismo del receptor $5HT_{2A}$* por un antipsicótico atípico en estas mismas zonas hipotéticamente estimula la *posterior liberación de dopamina* en el estriado (Figura 5-16B). Esa liberación de dopamina en el estriado debería mitigar los SEP, que en teoría es el motivo por el que los antipsicóticos con propiedades de antagonistas $5HT_{2A}$ son atípicos. Los receptores $5HT_{1A}$ también regulan la liberación de dopamina en el estriado (Figura 5-16C, explicado a continuación).

## El antagonismo del receptor $5HT_{2A}$ teóricamente hace que un antipsicótico sea atípico: SEP reducidos

Entonces, ¿cómo reduce esta liberación de dopamina por antagonismo $5HT_{2A}$ los SEP? La respuesta se muestra en las Figuras 5-17 y 5-18. Normalmente, la serotonina reduce la liberación de dopamina desde el estriado mediante las acciones de serotonina en los distintos receptores $5HT_{2A}$ anteriormente explicadas (Figuras 5-15A, 5-16A, 5-17). Por el contrario, las dos acciones de un antipsicótico atípico, concretamente el bloqueo de los receptores $D_2$ y receptores $5HT_{2A}$, se muestran en la Figura 5-18, una por una. A la izquierda, los receptores $D_2$ son bloqueados por las acciones antagonistas $D_2$ del antipsicótico atípico, como un antipsicótico convencional (Figura 5-18A). Si esta fuera la única acción del fármaco, se producirían SEP en el momento en que la ocupación de los receptores $D_2$ alcanzara el 80% o más (Figura 5-18A). Esto es exactamente lo que ocurre con un antipsicótico convencional. Sin embargo, los antipsicóticos atípicos tienen una segunda propiedad, la de bloquear los receptores $5HT_{2A}$, que como hemos visto antes tienen múltiples mecanismos para aumentar la liberación de dopamina en el estriado (Figuras 5-15B, 5-16B, 5-18B). El resultado de este aumento de liberación de dopamina es que la dopamina compite con los antagonistas del receptor $D_2$ en el estriado y reduce la unión del receptor $D_2$ en este punto por debajo del 80% hasta en torno al 60%, suficiente para eliminar los síntomas extrapiramidales (Figura 5-18B). Esta es la hipótesis más frecuentemente relacionada con la explicación del mecanismo de las propiedades clínicas más relevantes propias de los antipsicóticos atípicos, concretamente unos *síntomas extrapiramidales (SEP) reducidos* con acciones antipsicóticas comparables.

## El antagonismo del receptor $5HT_{2A}$ teóricamente hace que un antipsicótico se defina como atípico: hiperprolactinemia baja

¿Cómo reducen la hiperprolactinemia las acciones antagonistas de $5HT_{2A}$? La serotonina y la dopamina tienen roles recíprocos en la regulación de la secreción de prolactina de las células lactotropas de la pituitaria. Es decir, la dopamina inhibe la liberación de prolactina a través de

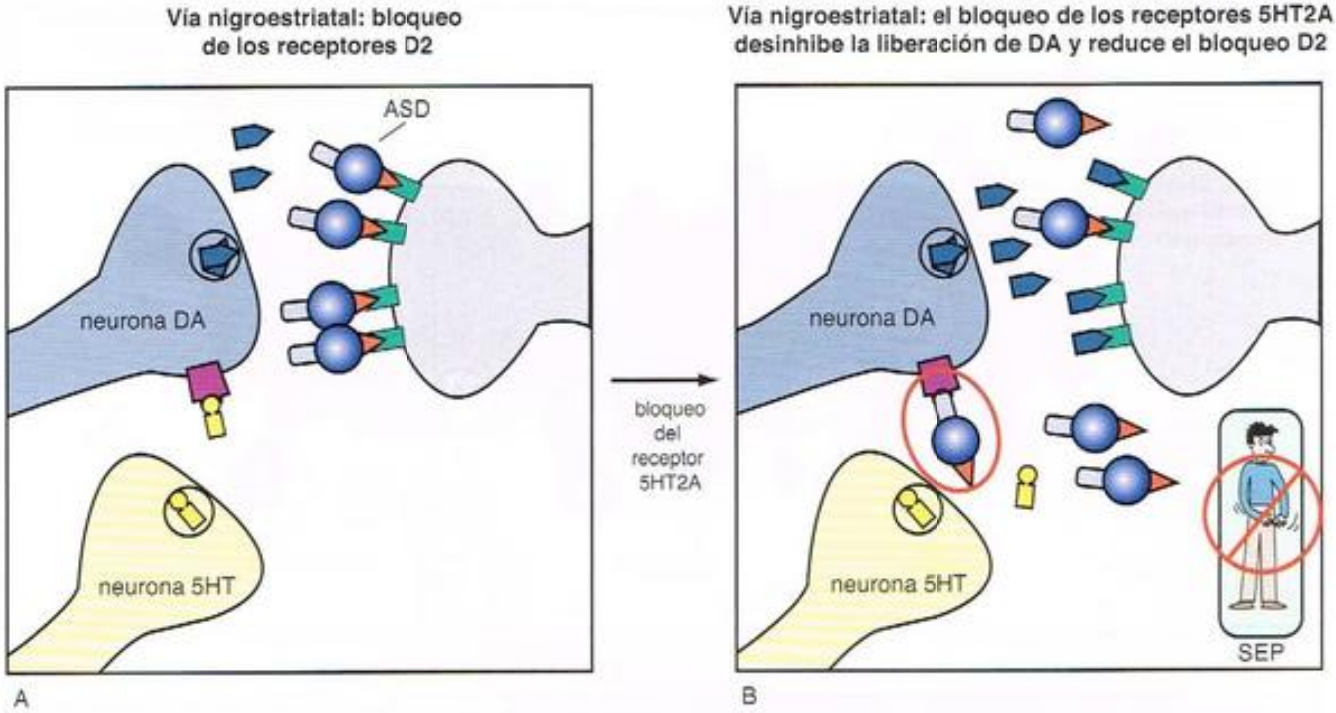



**Figura 5-18. Antagonistas serotoninérgicos 2A en la vía dopaminérgica nigroestriatal.** En el recuadro A los receptores $D_2$ postsinápticos son bloqueados por un antagonista de serotonina dopamina (ASD) en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Esto muestra qué ocurriría si solo estuviese activa la acción de bloqueo D2 de un antipsicótico atípico –a saber, el fármaco se uniría tan solo a los receptores $D_2$ postsinápticos y los bloquearía. Por el contrario, el recuadro B muestra la acción dual de los antagonistas ASD, por la cual tanto los receptores $D_2$ como los $5HT_{2A}$ son bloqueados. Lo interesante es que la segunda acción del antagonismo $5HT_{2A}$ de hecho revierte la primera acción resultante del bloqueo de $D_2$. Esto ocurre porque, cuando la serotonina no la inhibe, la dopamina es liberada. Otra expresión para esto es desinhibición. Por tanto, bloquear un receptor $5HT_{2A}$ desinhibe la neurona dopaminérgica ocasionando que la dopamina salga de esta. En consecuencia, la DA compite con el ASD por el receptor $D_2$ y remite la inhibición. De esta forma el bloqueo $D_2$ es revertido y los ASDs producen pocos o ningún SEP o disquinesia tardía.

la estimulación de los receptores $D_2$ (Figura 5-19), mientras que la serotonina promueve la liberación de prolactina a través de la estimulación de los receptores $5HT_{2A}$ (Figura 5-20). Por tanto, cuando los receptores $D_2$ son bloqueados por un antipsicótico atípico, la dopamina no puede seguir inhibiendo la liberación de prolactina, por lo que los niveles de prolactina aumentan (Figura 5-21). Sin embargo, en el caso de un antipsicótico atípico, hay una inhibición simultánea de los receptores $5HT_{2A}$, por lo que la serotonina no puede estimular por más tiempo la liberación de prolactina (Figura 5-22). Esto tiende a mitigar la hiperprolactinemia derivada del bloqueo de los receptores $D_2$. Aunque esto es interesante desde el punto de vista de la farmacología teórica, en la práctica, no todos los antagonistas de serotonina dopamina reducen la secreción de prolactina en la misma medida, y otros no reducen en absoluto las elevaciones.

### El antagonismo del receptor $5HT_{2A}$ teóricamente hace que un antipsicótico se defina como atípico: acciones antipsicóticas comparables

¿Por qué el antagonismo de $5HT_{2A}$ no revierte las acciones antipsicóticas? Aunque un antipsicótico convencional solo puede disminuir la dopamina y lo hará a través de los receptores $D_2$ por todo el cerebro, los antipsicóticos atípicos, con sus propiedades antagonistas de $5HT_{2A}$, tienen acciones netas mucho más complejas sobre la actividad de la dopamina, dado que no solo disminuyen su actividad mediante el bloqueo $D_2$, sino que también incrementan su liberación y, por tanto, la actividad dopaminérgica al estimular indirectamente los receptores de dopamina. Sin embargo, estas acciones parecen ser muy diferentes en las distintas partes del cerebro. En la vía dopaminérgica nigroestriatal y en la vía dopaminérgica tuberoinfundibular, hay suficiente liberación de dopamina por parte de los antipsicóticos atípicos como para revertir, en parte, las acciones no deseadas de SEP e hiperprolactinemia. No parece que esto ocurra en la vía dopaminérgica mesolímbica, ya que las acciones antipsicóticas de los atípicos son tan sólidas como las de los convencionales, presumiblemente debido a diferencias regionales en la forma en que los receptores $5HT_{2A}$ pueden ejercer o no ejercer control sobre la liberación de dopamina. El truco está en explotar estos mecanismos farmacológicos con diferencias regionales para lograr los mejores resultados clínicos, a menudo

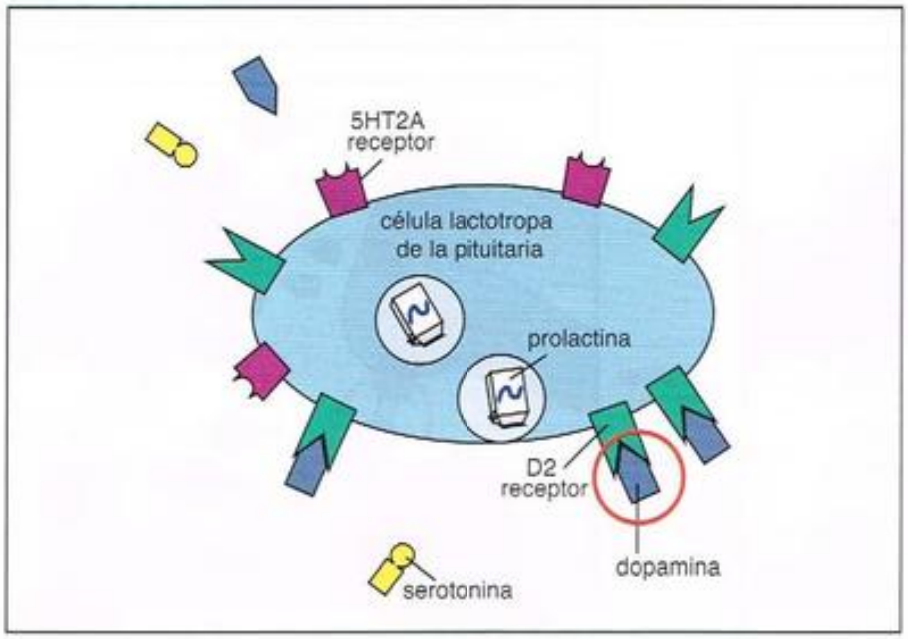



**Figura 5-19. La dopamina inhibe la prolactina.** La dopamina inhibe la liberación de prolactina en las células lactotropas de la glándula pituitaria cuando se une a los receptores $D_2$ (círculo rojo).

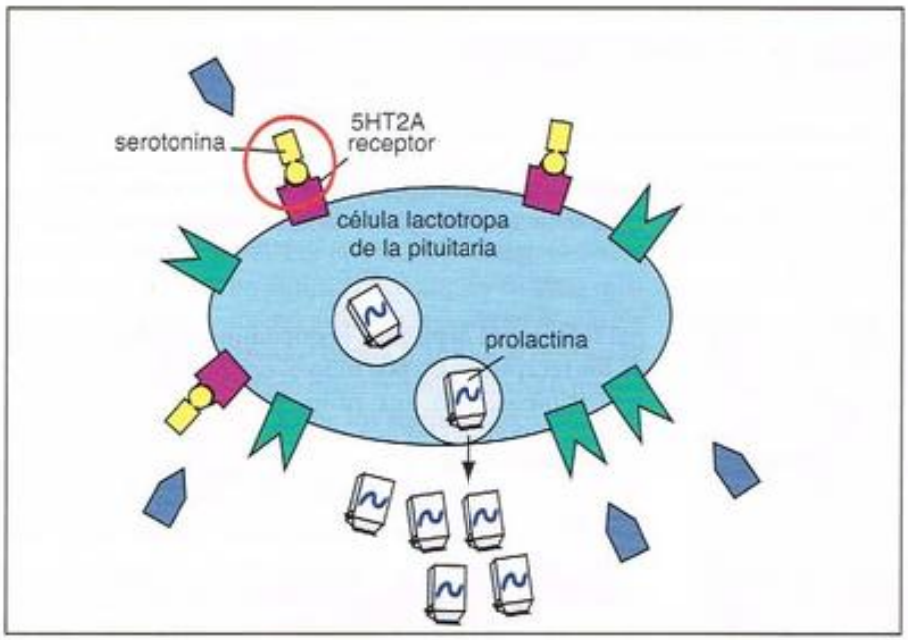



**Figura 5-20. La serotonina estimula la prolactina.** La serotonina (5HT) estimula la liberación de prolactina desde las células lactotropas de la glándula pituitaria cuando se une a los receptores $5HT_{2A}$ (círculo rojo). Así, la serotonina y la dopamina tienen una acción recíproca sobre la regulación de liberación de prolactina.

por el bloqueo simultáneo de los receptores $D_2$ y $5HT_{2A}$ que puede conllevar de manera fortuita un bloqueo neto de cantidades distintas de receptores $D_2$ en diferentes áreas del cerebro al mismo tiempo ¡con un único fármaco! Aunque, obviamente, hay muchos otros factores en juego aquí y esto es una explicación simplista y general, es un punto de partida útil para empezar a apreciar las acciones farmacológicas de los antagonistas de serotonina-dopamina como clase definida de fármacos antipsicóticos atípicos.

## La constitución de una ventana terapéutica

Una forma de mostrar este fenómeno de las diferentes acciones clínicas de los antipsicóticos consiste en contrastar lo que ocurre con la unión de dopamina $D_2$ en el estriado cuando se administra un antagonista $D_2$ puro (Figura 5-4) frente a lo que ocurre cuando se administra un antipsicótico atípico que combina una potencia de bloqueo de receptores $5HT_{2A}$ igual o mayor con antagonismo $D_2$ (Figura 5-23). En el caso de un antagonista $D_2$ puro como un

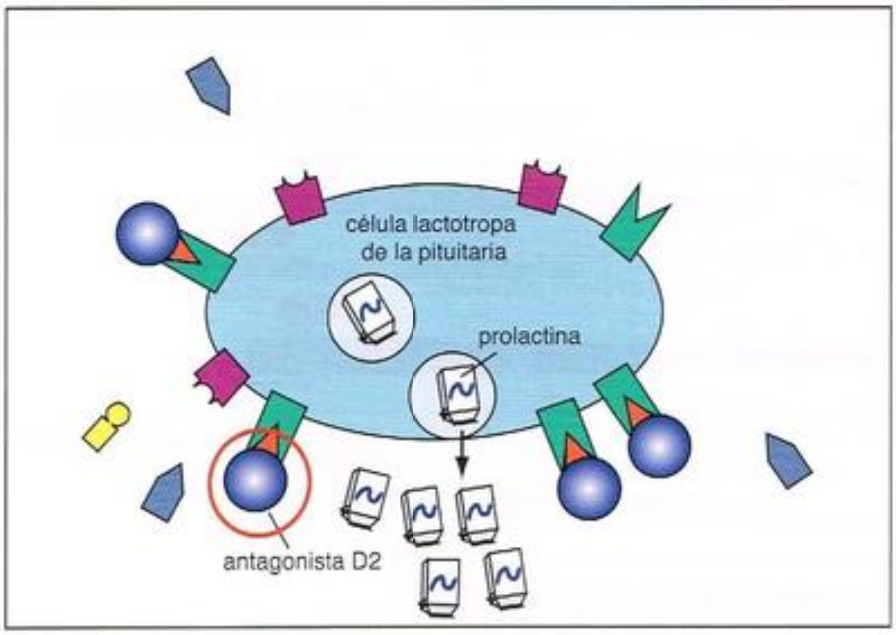



**Figura 5-21. Antipsicóticos convencionales y prolactina.** Los fármacos antipsicóticos convencionales son antagonistas $D_2$ y, por tanto, se oponen al papel inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de prolactina desde las células lactotropas de la pituitaria. Por eso estos fármacos incrementan los niveles de prolactina (círculo rojo).

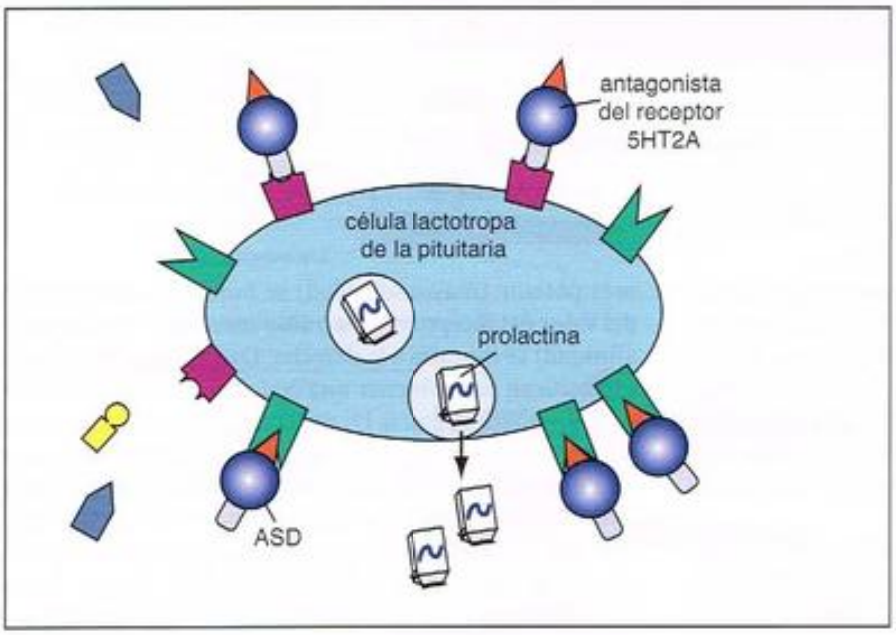



**Figura 5-22. Antipsicóticos atípicos y prolactina.** Esta figura muestra cómo el antagonismo $5HT_{2A}$ revierte la propiedad del antagonismo $D_2$ de incrementar la secreción de prolactina. Dado que la dopamina y la serotonina tienen papeles recíprocos, una anula a la otra. Por eso la estimulación de los receptores $5HT_{2A}$ revierte el efecto de estimular los receptores $D_2$. Lo mismo ocurre a la inversa: el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ mostrado aquí revierte el efecto del bloqueo de los receptores $D_2$ (mostrado en la Figura 5-21).

antipsicótico convencional, la cantidad de antagonismo de receptor $D_2$ mostrada en la Figura 5-4 para el estriado se considera que es la *misma cantidad* en el área límbica y en la pituitaria. Por eso se producen SEP e hiperprolactinemia en la *misma dosis* que se producen las acciones antipsicóticas, concretamente cuando todos estos receptores $D_2$ en todas estas áreas del cerebro son bloqueados de manera sustancial (en general, calculado entorno a un 80%). Queda muy poco, si acaso algún, espacio en blanco entre las acciones terapéuticas y los efectos secundarios (Figura 5-4).

Sin embargo, en el caso de un antipsicótico atípico, donde básicamente todos estos fármacos tienen una afinidad por el bloqueo de $5HT_{2A}$ que es igual o superior a su afinidad para el bloqueo de receptores $D_2$, la cantidad de antagonismo $D_2$ en el estriado es *rebajada* en la misma dosis en la que los fármacos tienen acciones antipsicóticas. Esto crea una *ventana entre la dosis que ejerce acciones antipsicóticas y la dosis que causa SEP o elevación de los niveles de prolactina* (Figura 5-23). Mientras el bloqueo de los receptores $D_2$ se estima en un 80% en las áreas límbicas para causar acciones antipsicóticas, los receptores $D_2$ en el estriado y en la pituitaria tan solo tendrían un bloqueo del 60% aproximadamente, por debajo del umbral para efectos secundarios. Por supuesto, si un an-

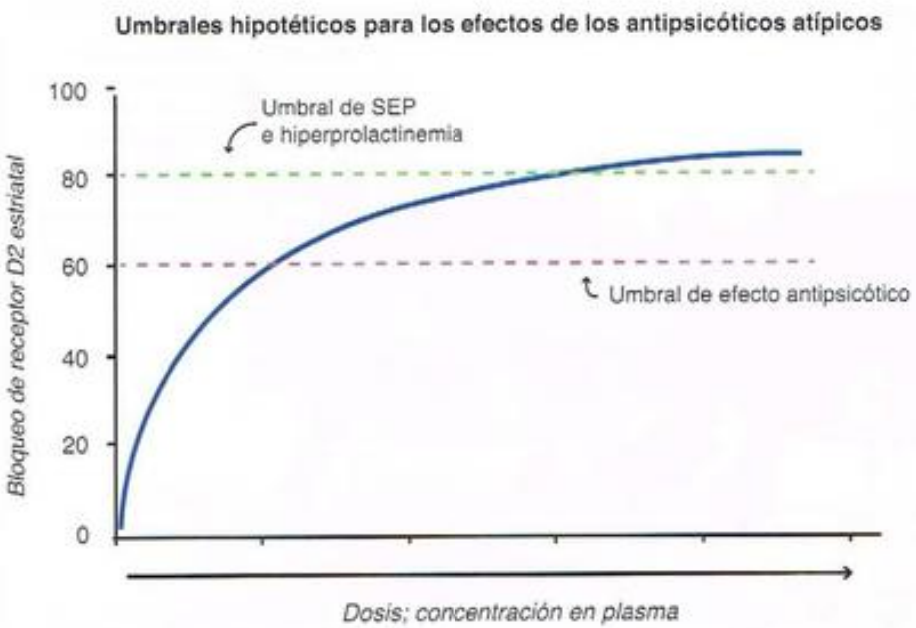



**Figura 5-23. Umbrales hipotéticos para los efectos de los antipsicóticos atípicos.** Todos los antipsicóticos conocidos se unen al receptor de dopamina 2, y el grado de unión determina la experimentación de efectos terapéuticos y/o efectos secundarios. Para la mayoría de los antipsicóticos atípicos, es necesaria una ocupación del receptor D2 por encima del 80% en la vía mesolímbica para obtener efectos terapéuticos; en el estriado dorsal, una ocupación del receptor D2 superior al 80% en el estriado dorsal se asocia a efectos secundarios extrapiramidales (SEP) y una ocupación superior al 80% en la pituitaria se asocia a hiperprolactinemia. Para los antipsicóticos convencionales (es decir, antagonistas D2 puros) se asume que se bloquea el mismo número de receptores D2 en todas las áreas cerebrales (ver Figura 5-4). Sin embargo, las propiedades $5HT_{2A}$ y $5HT_{1A}$ de los antipsicóticos atípicos pueden presumiblemente reducir la cantidad de antagonismo D2 en el estriado dorsal y en la pituitaria, aunque no en el área límbica; así, puede haber una mayor ocupación de receptores D2 en el área límbica del *nucleus accumbens* (no mostrado), quizá hasta un 80%, mientras que los receptores D2 nigroestriatales o de la pituitaria solo tienen una ocupación del 60% debido a las propiedades $5HT_{2A}$ y $5HT_{1A}$ de los antipsicóticos atípicos.

tipsicótico atípico se administra elevando su dosis lo suficiente, se llegará a un bloqueo del 80% incluso en el estriado y pituitaria y el fármaco perderá sus propiedades atípicas. Así, el fármaco es solo "atípico" en la ventana de dosificación mostrada en la Figura 5-23. Esta ventana se crea por el hecho de que los antipsicóticos atípicos casi siempre tienen una afinidad superior a los receptores $5HT_{2A}$ que a los receptores $D_2$.

Podemos visualizar las acciones relativas de los antipsicóticos atípicos sobre los receptores $5HT_{2A}$ *versus* $D_2$ observando simultáneamente las potencias relativas de cada fármaco antipsicótico atípico para la unión a los receptores $5HT_{2A}$ *versus* receptores $D_2$ (Figura 5-24). Los antipsicóticos atípicos puedes clasificarse de muchas maneras, pero en este capítulo, los organizaremos como las *"pinas"* (Figura 5-24A), las *"donas"* (Figura 5-24B), o "dos *pips* y un *rip*" (Figura 5-24C). Específicamente, las propiedades farmacológicas de unión de cada fármaco son representadas como una fila de potencias de unión semicuantitativas y de orden de potencia relativa en numerosos receptores de neurotransmisores. Estas figuras son conceptuales y no tienen precisión cuantitativa, pueden variar de un laboratorio a otro, de una especie a otra y de un método a otro; además, los valores de consenso para las propiedades de unión evolucionan a lo largo del tiempo. La unión más potente (mayor afinidad) se muestra a la izquierda del valor del receptor $D_2$; la unión menos potente (menor afinidad) se muestra a la derecha. Dado que estos agentes se dosifican para obtener una ocupación en torno al 60% o más del los receptores $D_2$ estriatales (Figura 5-23), todos los receptores a la izquierda de $D_2$ en la Figura 5-24 tienen una ocupación del 60% o más de los niveles de dosificación antipsicóticos. Para estos receptores de la izquierda, también hay acciones de receptor que en potencia son clínicamente relevantes incluso a dosis por debajo de las empleadas para tratar la psicosis. Los receptores a la derecha de $D_2$ en la Figura 5-24 tienen niveles de ocupación de menos del 60% a niveles de dosificación antipsicóticos. Solo los receptores que se unen mediante fármaco con una orden de magnitud de potencia de afinidad a $D_2$ son mostrados a la derecha de $D_2$. Estas acciones de receptor tienen potencialmente acciones clínicas relevantes a pesar de tener unos niveles de ocupación menores que los receptores $D_2$, con niveles de ocupación decrecientes conforme el receptor aparece listado más a la derecha y también cuando se administran a dosis por debajo de los niveles de dosificación antipsicótica normales.

La cuestión es que aunque no hay dos antipsicóticos atípicos que tengan exactamente los mismos perfiles farmacológicos de unión, resulta fácil ver que para las *pinas* (Fi-

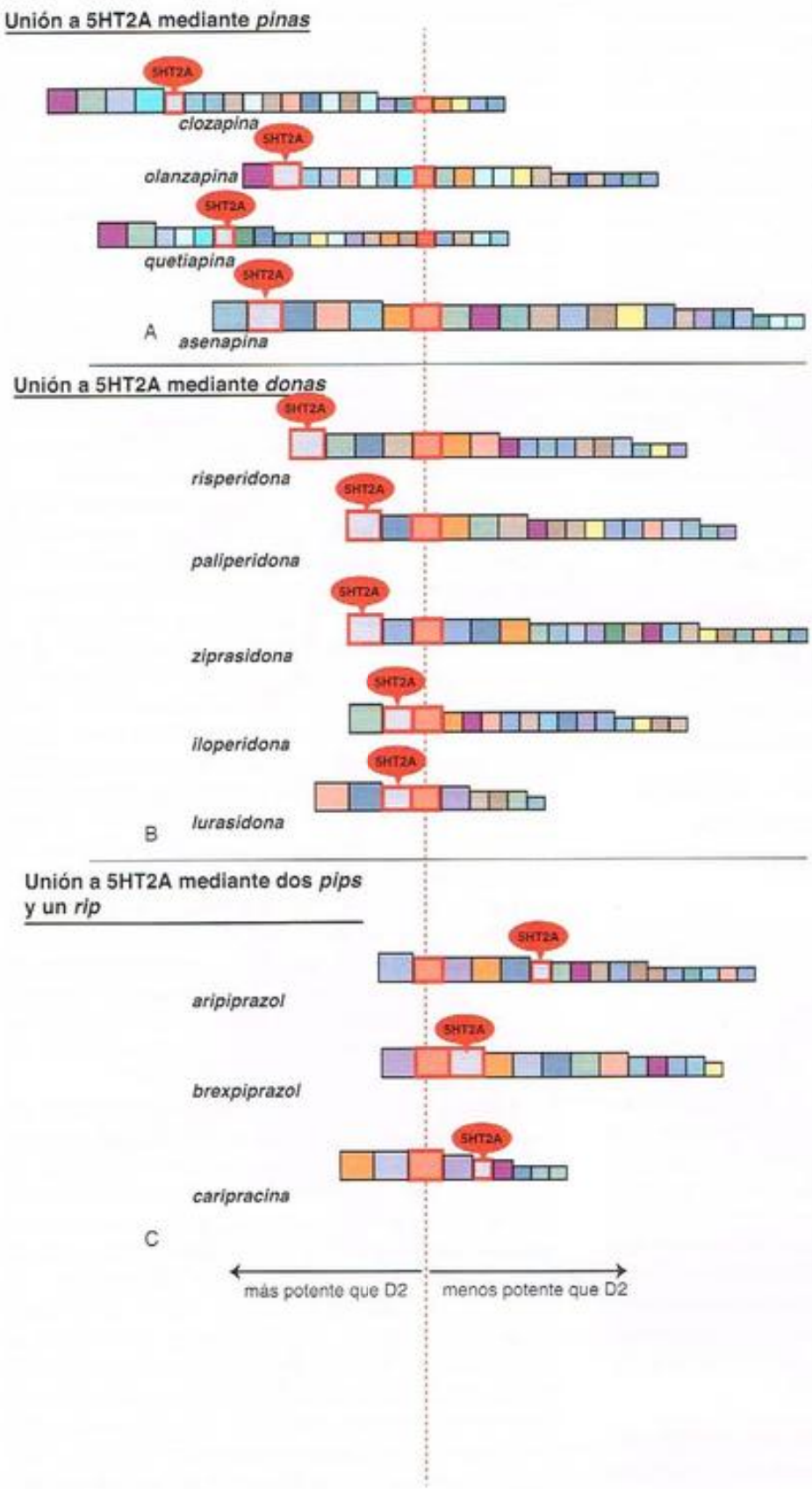



**Figura 5-24. Unión a $5HT_{2A}$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). Cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la situación del cuadro refleja la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia relativa a una escala Ki estándar, mientras que la posición refleja la potencia relativa a las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical corta a través del cuadro de unión del receptor dopamina 2 ($D_2$), con las propiedades de unión que son más potentes que las de $D_2$ en la izquierda y las que son menos potentes que $D_2$ en la derecha. Es interesante observar que la unión a $D_2$ no es la propiedad más potente en ninguno de los antipsicóticos atípicos. (A) Las "pinas" (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) se unen con mucha más potencia al receptor $5HT_{2A}$ que al receptor $D_2$. (B) Las "donas" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) también se unen con más potencia al receptor $5HT_{2A}$ que al receptor $D_2$, o muestran potencia similar en ambos receptores. (C) Aripiprazol y cariprazina se unen con más potencia al receptor $D_2$ que a $5HT_{2A}$, mientras que brexpiprazol tiene similar potencia en ambos receptores.

gura 5-24A) y para las *donas* (Figura 5-24B), la unión al receptor $5HT_{2A}$ siempre está a la izquierda de la unión a $D_2$. Esta propiedad de unión de potencia superior para $5HT_{2A}$ sobre $D_2$ es lo que se cree que hace a estos fármacos antipsicóticos "atípicos" y que crea la "ventana" de acción de antipsicótico atípico que teóricamente está asociada a SEP reducidos así como a una baja propensión a la elevación de la prolactina. Obsérvese que para dos *pips* y un *rip*, la potencia de unión a $5HT_{2A}$ queda a la derecha de la unión a $D_2$ y por lo tanto es menos potente que la unión $D_2$ (Figura 5-24C). El hecho de que los dos *pips* y un *rip* se consideren antipsicóticos atípicos en sus propiedades clínicas se atribuye a otras acciones, tal como veremos en las secciones siguientes sobre los receptores $5HT_{1A}$ y el agonismo parcial de receptores $D_2$. Más que tener una unión a $5HT_{2A}$ más potente que a $D_2$, como es el caso de las *pinas* y las *donas*, la unión a receptores $5HT_{1A}$ y el agonismo parcial de receptores $D_2$ podría contar para las propiedades atípicas de los dos *pips* y un *rip*.

## El agonismo parcial $5HT_{1A}$ también puede hacer que un antipsicótico sea atípico

Para comprender cómo el agonismo parcial $5HT_{1A}$ también puede reducir los SEP, es importante entender cómo funcionan los receptores $5HT_{1A}$ en diversas partes del cerebro y cómo pueden regular la liberación de dopamina en el estriado.

### Los receptores postsinápticos $5HT_{2A}$ en el córtex prefrontal son aceleradores para la liberación de dopamina en el estriado

Si la estimulación de $5HT_{2A}$ es el "freno" que *detiene* la posterior liberación de dopamina (Figura 5-15A) y el antagonismo $5HT_{2A}$ "corta el cable del freno", *reforzando* la liberación de dopamina (Figura 5-15B), ¿cuál es el acelerador para la posterior liberación de dopamina en el estriado? La respuesta es los receptores postsinápticos $5HT_{1A}$ de las neuronas piramidales en el córtex (Figura 5-15C, cuadro 1). La estimulación del receptor $5HT_{1A}$ en el córtex hipotéticamente estimula la posterior liberación de dopamina en el estriado, reduciendo la liberación de glutamato en el tallo cerebral, que a su vez no logra activar la liberación de GABA inhibitorio en las neuronas dopamina dopaminérgicas de esta zona (Figura 5-15C, cuadro 2). Las neuronas dopaminérgicas son así desinhibidas, al igual que lo hacen mediante un antagonista $5HT_{2A}$. Esto teóricamente provoca la liberación de dopamina en el estriado y mitiga así los SEP.

### Los receptores $5HT_{2A}$ presinápticos del rafe también son aceleradores de la liberación de dopamina en el estriado

Los receptores $5HT_{1A}$ no solo pueden ser postsinápticos a lo largo del cerebro (Figuras 5-15C, 5-16B, 5-16C), sino que también pueden serlo en las dendritas y cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas en el rafe mesencefálico (Figura 5-25A). De hecho, el único tipo de receptor 5HT presináptico en el extremo somatodendrítico de una neurona serotoninérgica es un receptor $5HT_{1A}$ (Figura 5-25A). Cuando se detecta 5HT en los receptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos presinápticos en dendritas neuronales y en el cuerpo de la célula neuronal, esto activa una función de autorreceptor que causa un enlentecimiento del flujo del impulso neuronal a través de la neurona serotoninérgica y una reducción de la liberación de serotonina desde su terminal axónico (Figura 5-25B). La regulación a la baja y desensibilización de estos autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos presinápticos se consideran determinantes para las acciones antidepresivas de los fármacos que bloquean la recaptación de serotonina (esto se trata en el Capítulo 7 sobre antidepresivos).

Cuando la serotonina ocupa un autorreceptor $5HT_{1A}$ somatodendrítico presináptico en el rafe mesencefálico (Figura 5-15C, cuadro 2; Figura 5-16C, cuadro 2), las neuronas serotoninérgicas quedan desactivadas. Las vías serotoninérgicas desde el rafe (Figura 5-16C, cuadro 2) hacia la *substantia nigra* (Figura 5-16C, cuadro 2) y el estriado (Figura 5-16C, cuadro 1) quedan así "apagadas" en presencia de la serotonina en los receptores $5HT_{1A}$ presinápticos; como consecuencia, la serotonina no es liberada en los receptores $5HT_{2A}$ postsinápticos de las neuronas nigroestriatales, cuya activación normalmente inhibiría la liberación de dopamina en el estriado (Figura 5-16A). La falta de liberación de serotonina debido a la estimulación de receptores $5HT_{1A}$ presinápticos permite así la activación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales y la liberación de dopamina en el estriado (Figura 5-16C). Los receptores $5HT_{1A}$ pre- y postsinápticos trabajan juntos para reforzar la liberación de dopamina en el estriado y cuando ambos son estimulados por ciertos antipsicóticos atípicos, los SEP son teóricamente mitigados.

Algunos, no todos, antipsicóticos atípicos tienen potentes propiedades de agonistas parciales de receptor $5HT_{1A}$ (Figura 5-26). En particular, los dos *pips* y un *rip*, concretamente aripiprazol y los antipsicóticos experimentales brexpiprazol y caripracina, tienen acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ no solo más potentes que sus acciones antagonista de $5HT_{2A}$, sino comparables a sus acciones de antagonista $D_2$ (Figura 5-26C). Las acciones antagonistas de $5HT_{2A}$ también pueden contribuir a las propiedades atípicas de estos agentes (Figura 5-26C), pero la reducción de SEP en estos agentes probablemente recibe un empuje principal por la presencia adicional de potentes acciones de agonistas parciales de $5HT_{1A}$. Además, hay que tener en cuenta que las acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ clínicamente relevantes en potencia están presentes para unas pocas *pinas* (especialmente clo-

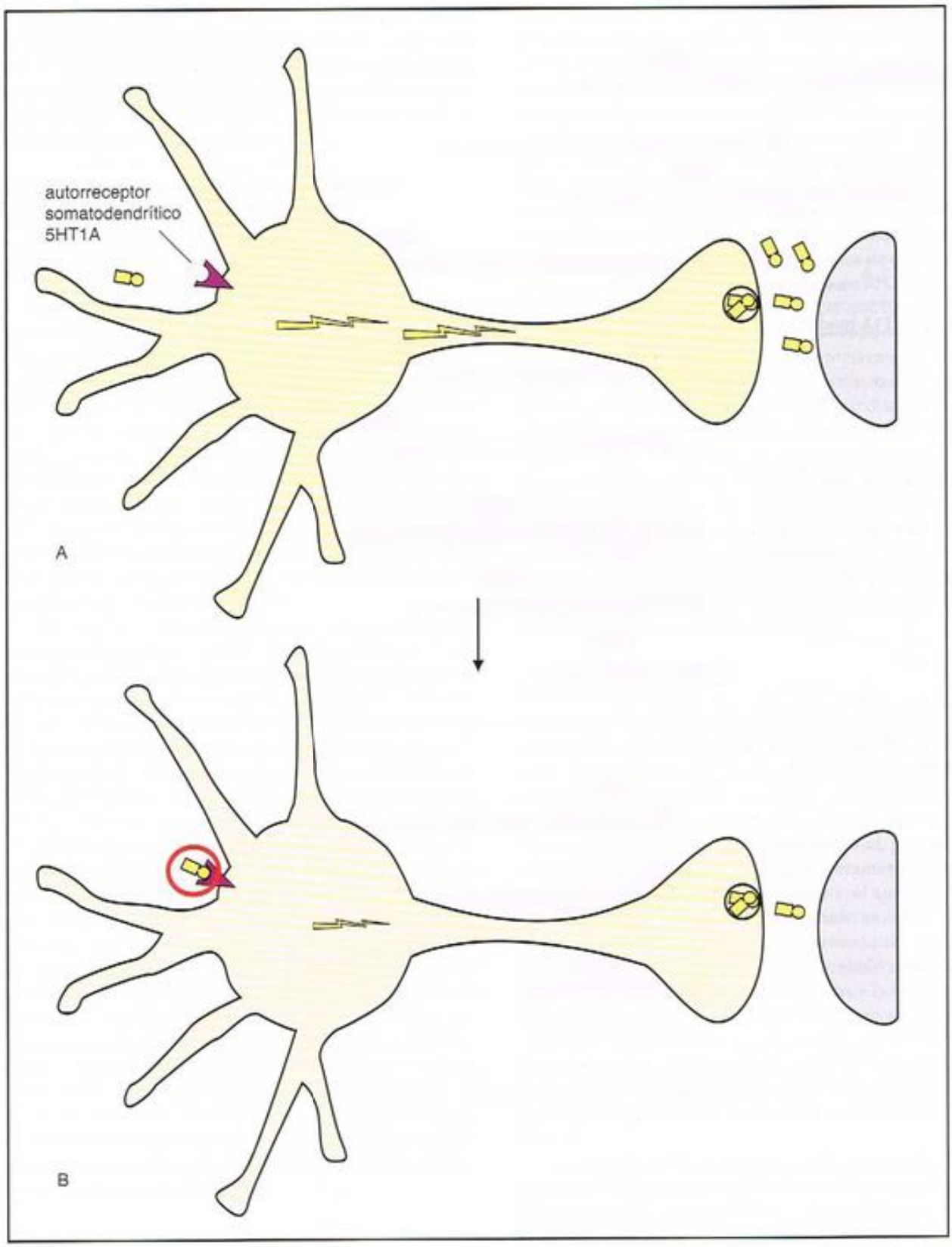



**Figura 5-25. Autorreceptores $5HT_{1A}$.** Los receptores presinápticos $5HT_{1A}$ son autorreceptores localizados en el cuerpo celular y las dendritas, denominándose, por tanto, autorreceptores somatodendríticos (A). Cuando la serotonina (5HT) se une a los receptores $5HT_{1A}$, provoca un corte en el flujo neuronal del 5HT, representado aquí como una disminución de la actividad eléctrica y una reducción en la liberación de 5HT en la sinapsis de la derecha (B).

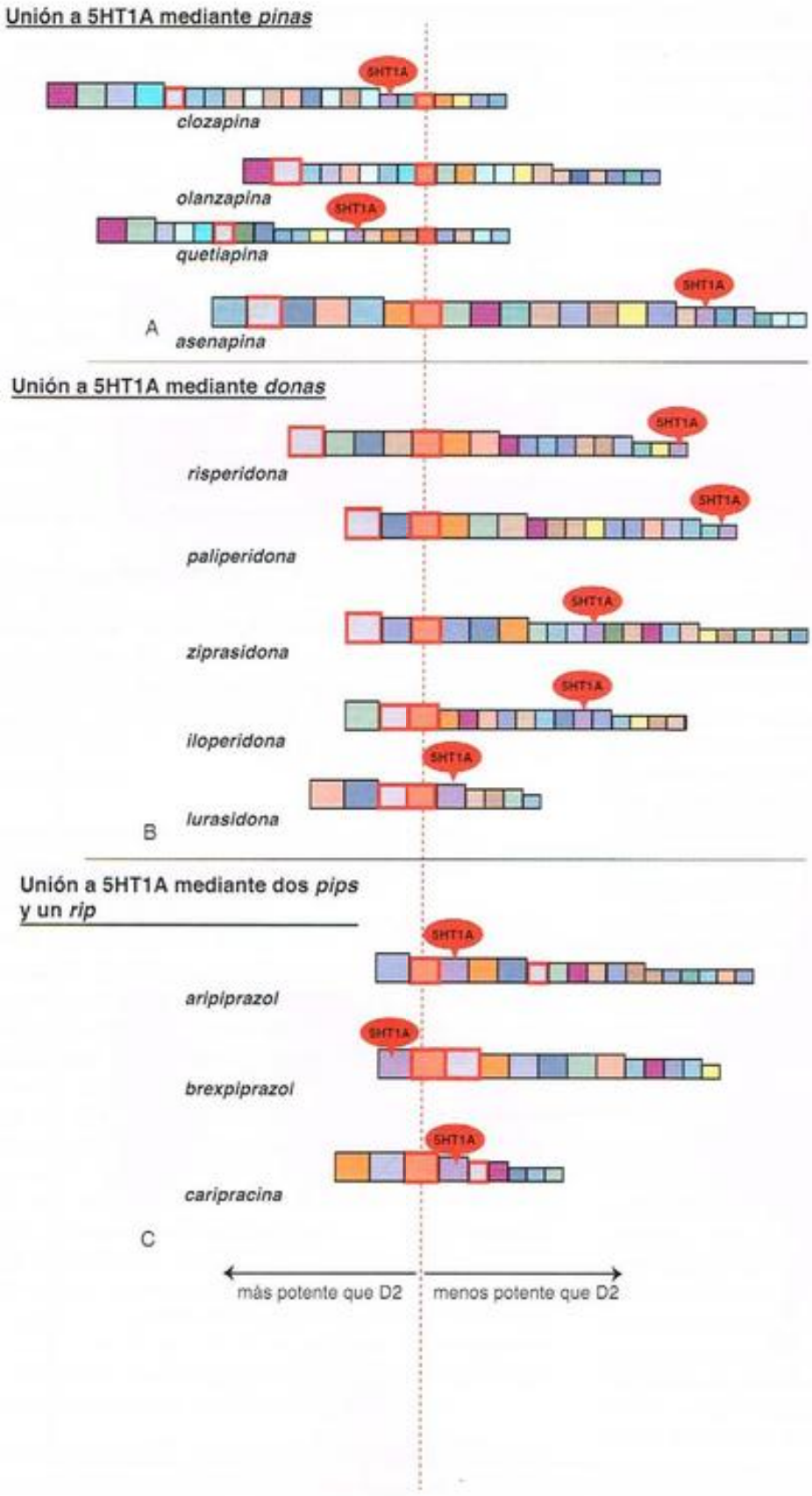



**Figura 5-26. Unión a $5HT_{1A}$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A). La clozapina y la quetiapina, se unen con más potencia al receptor $5HT_{1A}$ que al receptor $D_2$, mientras que la asenapina se une con menor potencia al receptor $5HT_{1A}$ y la olanzapina no se une en absoluto. (B) Las "donas" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) también se unen con menor potencia al receptor $5HT_{1A}$ que al receptor $D_2$. (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la caripracina tienen similar potencia de unión a los receptores $D_2$ y $5HT_{1A}$. La unión a $5HT_{1A}$ es en realidad la propiedad más potente del brexpiprazol.

zapina y quetiapina) (Figura 5-26A) y algunas de las donas (especialmente lurasidona, iloperidona y ziprasidona) (Figura 5-26B), cuyas propiedades de unión situadas más a la izquierda son relativamente más potentes y potencialmente más relevante a nivel clínico también a niveles de dosis antipsicóticos.

### La mayor liberación de dopamina en el estriado y la mayor reducción de SEP se puede dar cuando levantamos el pie del freno y pisamos el acelerador

Si bloquear los receptores $5HT_{2A}$ es como quitar el pie del freno, y si estimular los receptores $5HT_{1A}$ es como pisar el acelerador, esto podría servir para explicar por qué estas acciones que liberan dopamina desde el estriado podrían sumarse la una a la otra. También podría explicar por qué los antipsicóticos atípicos con antagonismo $5HT_{2A}$ potente (Figura 5-24) o propiedades de agonistas/agonistas parciales de $5HT_{1A}$ potentes (Figura 5-26), o con ambas acciones, tienen una incidencia reducida de SEP. Así, tanto cualquiera de las dos acciones farmacológicas aisladas o ambas acciones juntas podrían contribuir a los perfiles antipsicóticos atípicos de ciertos fármacos antipsicóticos atípicos específicos.

No solo hay varios antipsicóticos atípicos que tienen acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ (Figura 5-26), sino que también hay diversos agentes con acciones antidepresivas conocidas o sospechadas, desde la vilazodona hasta la buspirona (refuerzo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRIs]/inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina [SNRIs]), pasando por agentes experimentales con agonismo parcial $5HT_{1A}$ selectivo o mixto (por ej., la vortioxetina). Esto ha llevado a la especulación de que los antipsicóticos atípicos con acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ que son antidepresivos probados (como la quetiapina y el aripiprazol) podrían funcionar en parte a través de este mecanismo y que otros antipsicóticos atípicos con acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ también son antidepresivos potenciales (como el brexpiprazol, la cariprazina, la lurasidona, la iloperidona y otros). Se desconoce el mecanismo por el cual el agonismo parcial $5HT_{1A}$ ejerce su posible eficacia antidepresiva, pero podría estar relacionado con la liberación de dopamina y norepinefrina en el córtex prefrontal o con la potenciación de los niveles de serotonina en presencia de un inhibidor de la recaptación de serotonina, que estaría teóricamente relacionado con acciones antidepresivas.

## Receptores $5HT_{1B/D}$

Los receptores presinápticos de 5HT son autorreceptores que detectan la presencia de 5HT ocasionando un corte en la liberación de 5HT y del flujo neuronal de 5HT. Anteriormente hemos presentado los receptores presinápticos en el extremo somatodendrítico de la neurona de serotonina (Figura 5-25). Hay otro tipo de receptor serotoninérgico presináptico, que se sitúa en el otro extremo de la neurona, en los terminales axónicos (Figura 5-27). La detección de 5HT en la sinapsis por los receptores 5HT presinápticos de los terminales axónicos ocurre vía receptores $5HT_{1B/D}$, también llamados *autorreceptores terminales* (Figura 5-27). En el caso del autorreceptor terminal $5HT_{1B/D}$ la ocupación serotoninérgica de este receptor ocasiona un bloqueo de la liberación de 5HT (Figura 5-27B). Por otra parte, los medicamentos que bloquean este autorreceptor pueden fomentar la liberación de 5HT, y esto podría permitir acciones antidepresivas, como en el caso del antidepresivo experimental vortioxetina, presentado en el Capítulo 7. Entre los antipsicóticos atípicos, solo la iloperidona, la ziprasidona (Figura 5-28B) y la asenapina (Figura 5-28A), aún no probados como antidepresivos, tienen una unión a $5HT_{1B/D}$ más potente o igual de potente que la unión a $D_2$, aunque otros muchos agentes tienen baja potencia en este receptor (Figura 5-28), incluyendo los antidepresivos probados olanzapina, quetiapina y aripiprazol. Sin embargo, la relación de $5HT_{1B/D}$ con las acciones antidepresivas de estos agentes, aunque es plausible, sigue sin estar demostrada.

## Receptores $5HT_{2C}$

Los receptores $5HT_{2C}$ son postsinápticos y regulan la liberación de dopamina y de norepinefrina. La estimulación de receptores $5HT_{2C}$ es un acercamiento experimental a un antipsicótico novedoso, ya que este suprime la liberación de dopamina, curiosamente más desde la vía mesolímbica que desde la nigroestriatal, presentando un excelente perfil preclínico: concretamente, un antipsicótico sin SEP. Un agente como este, el agonista selectivo de $5HT_{2C}$, vabicaserina, ha entrado en la fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia. La estimulación de receptores $5HT_{2C}$ también es una estrategia experimental para el tratamiento de la obesidad, ya que esto ha dado lugar a pérdida de peso en estudios preclínicos y clínicos. Otro agonista selectivo de $5HT_{2C}$ la lorcaserina, ha sido aprobado para el tratamiento de la obesidad. Los tratamientos psicofarmacológicos de la obesidad, incluyendo la lorcaserina, se tratan en el Capítulo 14.

El bloqueo de los receptores $5HT_{2C}$ estimula la liberación de dopamina y norepinefrina en el córtex prefrontal y tiene acciones procognitivas, y especialmente antidepresivas, en ensayos con animales. Varios antidepresivos conocidos y experimentales son antagonistas $5HT_{2C}$, desde ciertos antidepresivos tricíclicos hasta la mirtazapina, pasando por la agomelatina; estos se presentan en

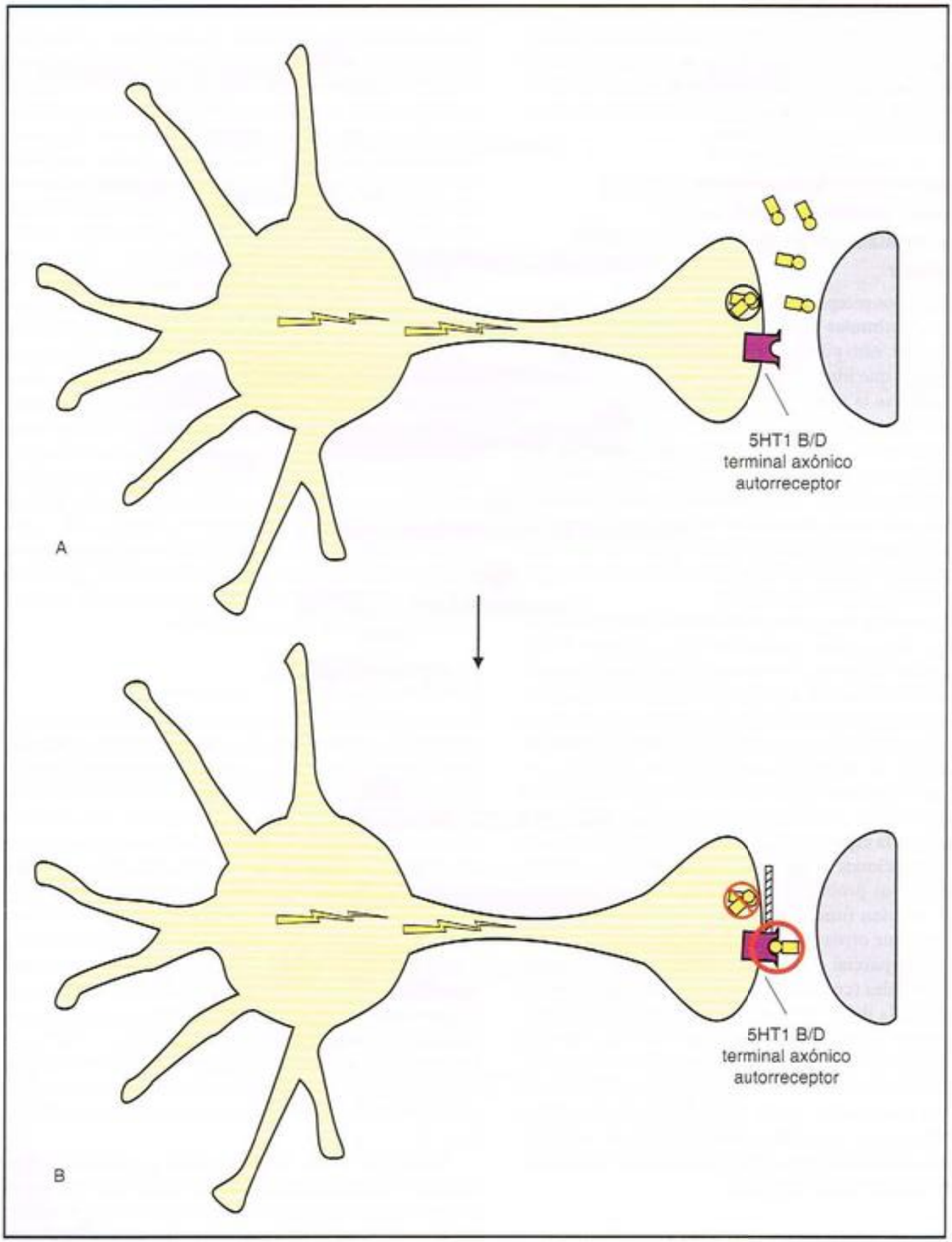



**Figura 5-27. Autorreceptores $5HT_{1B/D}$.** Los receptores $5HT_{1B/D}$ presinápticos son autorreceptores localizados en el terminal axónico presináptico. Actúan detectando la presencia de serotonina (5HT) en la sinapsis causando un cierre de la liberación de 5HT. Cuando se acumula 5HT en la sinapsis (A), está disponible para unirse al autorreceptor, que entonces inhibe la liberación de serotonina (B).

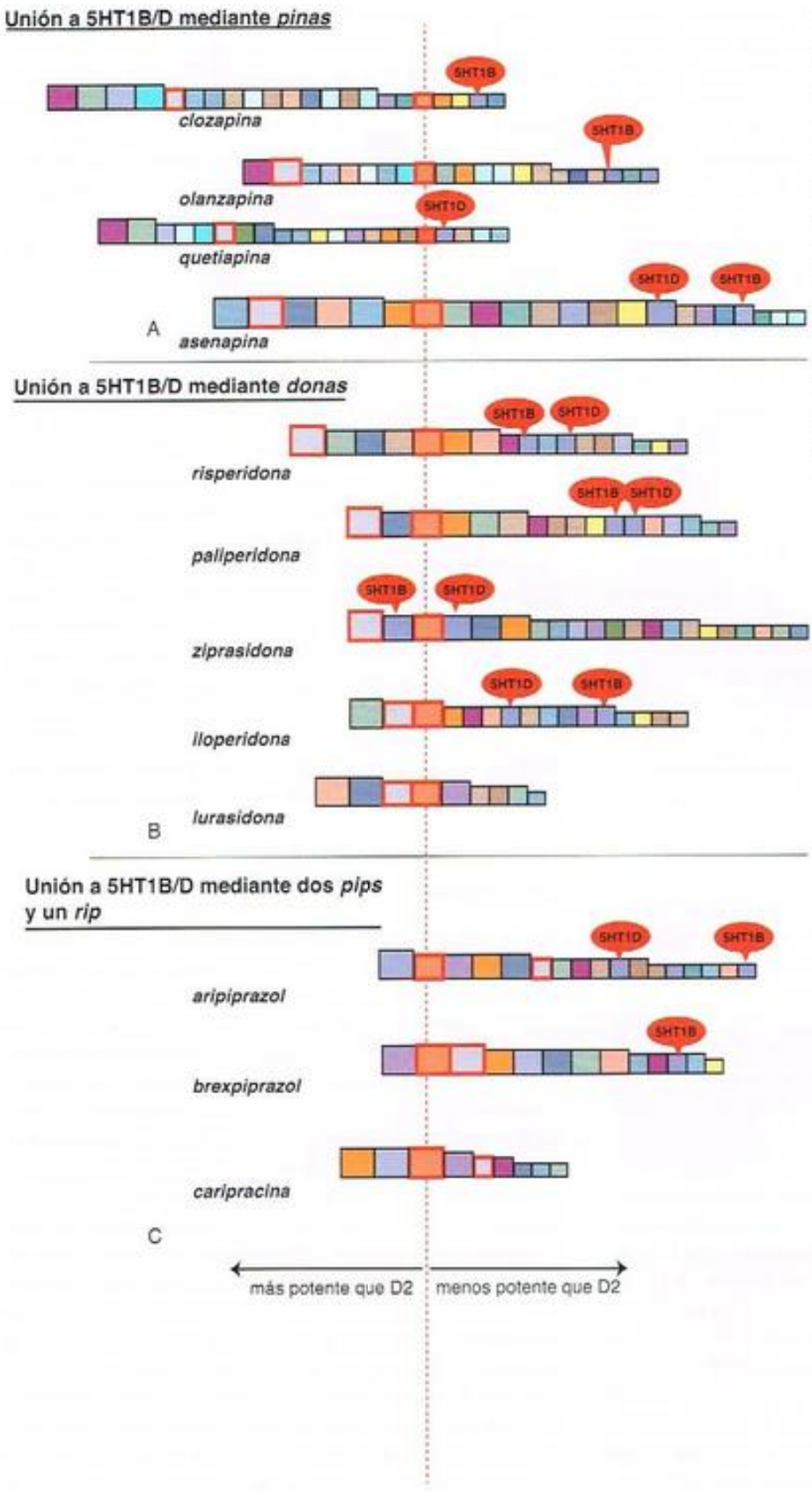



**Figura 5-28. Unión a $5HT_{1B/D}$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) La clozapina, la olanzapina, y la asenapina se unen con relativa debilidad al receptor 5HT1B, mientras que la quetiapina y la asenapina se unen al receptor $5HT_{1D}$. (B) La risperidona, paliperidona, ziprasidona e iloperidona tienen cierta afinidad por los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$. En particular, la ziprasidona se une con más potencia al receptor 5HT1B que al receptor $D_2$. La lurasidona no se une a $5HT_{1B/D}$. (C) El aripiprazol y el brexpiprazol se unen débilmente al receptor $5HT_{1B}$; el aripiprazol también se une al receptor $5HT_{1D}$; la caripracina no se une a $5HT_{1B/D}$.

el Capítulo 7 sobre antidepresivos. Algunos antipsicóticos atípicos tienen potentes propiedades de antagonistas $5HT_{2C}$, especialmente las *pinas*, incluyendo aquellas con acción antidepresiva probada, concretamente la quetiapina y la olanzapina (Figura 5-29A). La olanzapina suele ser combinada con fluoxetina para reforzar las acciones antidepresivas de la olanzapina resistente al tratamiento y depresión bipolar. La fluoxetina no solo es un SSRI reconocido, sino que también tiene potentes propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ que podrían contribuir no solo a sus efectos antidepresivos como monoterapia, sino también añadirse a las acciones de antagonista $5HT_{2C}$ de olanzapina cuando se administra una combinación de olanzapina-fluoxetina. Para la quetiapina, hay cierta evidencia de sinergia farmacológica entre sus propiedades de bloqueo de la recaptación de norepinefrina y sus propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ (ver NET para quetiapina en la Figura 5-47, a la izquierda y más potente que el antagonismo $5HT_{2C}$). Estos dos mecanismos pueden potenciar la liberación de dopamina y norepinefrina en el córtex prefrontal, algo teóricamente asociado a acciones antidepresivas. Esto se trata también en el Capítulo 7 sobre antidepresivos. Las potentes acciones de antagonista $5HT_{2C}$ sugieren efectos antidepresivos teóricos para la asenapina (Figura 5-29A), pero la mayoría de los otros antipsicóticos atípicos solo tienen una potencia de unión relativamente débil a $5HT_{2C}$ (Figura 5-29B y C).

## Receptores $5HT_3$

Los receptores $5HT_3$ son postsinápticos y regulan las interneuronas GABA inhibitorias en diversas áreas cerebrales que a su vez regulan la liberación de una serie de neurotransmisores, desde la propia serotonina hasta acetilcolina, norepinefrina, dopamina e histamina. Los receptores $5HT_3$ también participan en el vómito de procedencia central y posiblemente en las náuseas. Los receptores $5HT_3$ periféricos del intestino regulan la motilidad intestinal.

El bloqueo de los receptores $5HT_3$ en la zona de activación quimiorreceptora del tallo cerebral es una estrategia terapéutica establecida para paliar las náuseas y el vómito provocado por la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. El bloqueo de los receptores $5HT_3$ en las interneuronas GABA incrementa la liberación de serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina e histamina en el córtex y es, por tanto, una novedosa estrategia para un agente antidepresivo y procognitivo. El antidepresivo probado mirtazapina y antidepresivo experimental vortioxetina son potentes antagonistas $5HT_3$ y esto puede contribuir a las acciones antidepresivo de esos agentes, especialmente en combinación con la inhibición de la recaptación de serotonina, norepinefrina, y/o dopamina. Las acciones antidepresivas asociadas a los receptores $5HT_3$ y otros receptores serotoninérgicos se explican en el Capítulo 7 sobre antidepresivos. Entre los antipsicóticos atípicos, solo la clozapina tiene una potencia de unión a $5HT_3$ comparable a su potencia de unión a $D_2$ y los otros tienen una afinidad muy débil o prácticamente ninguna a este receptor, de forma que el antagonismo $5HT_3$ probablemente no contribuye a las acciones clínicas de los antipsicóticos atípicos.

## Receptores $5HT_6$

Los receptores $5HT_6$ son postsinápticos y podrían ser reguladores clave de la liberación de acetilcolina y de los procesos cognitivos. El bloqueo de este receptor mejora el aprendizaje y la memoria en ensayos en animales. Los antagonistas $5HT_6$ han sido propuestos como nuevos agentes procognitivos para los síntomas cognitivos de esquizofrenia cuando se añaden a un antipsicótico atípico. Algunos antipsicóticos atípicos son potentes antagonistas $5HT_6$ (clozapina, olanzapina, asenapina) respecto a la unión a $D_2$ (Figura 5-30A) y otros antipsicóticos atípicos tienen una unión a los receptores $5HT_6$ moderada o débil respecto a la unión a $D_2$ (quetiapina, ziprasidona, iloperidona, aripiprazol, brexpiprazol) (Figura 5-30A, B, C), pero sigue sin estar claro cómo contribuye esta acción a cualquiera de sus perfiles clínicos.

## Receptores $5HT_7$

Los receptores $5HT_7$ son postsinápticos y son importantes reguladores de la liberación de serotonina. Cuando son bloqueados, la liberación de serotonina queda desinhibida, especialmente cuando el antagonismo $5HT_7$ es combinado con inhibición de recaptación de serotonina. Esto se trata en mayor profundidad en este capítulo y también en el Capítulo 7 sobre antidepresivos. Se cree que los nuevos antagonistas selectivos $5HT_7$ serían reguladores del ritmo circadiano, del sueño y del humor, a partir de ensayos en animales. Varios antidepresivos probados tienen por lo menos una afinidad moderada a los receptores $5HT_7$ como antagonistas, incluyendo la amoxapina, desipramina, imipramina, mianserina, fluoxetina y el antidepresivo experimental vortioxetina. Varias *pinas* y *donas* son potentes antagonistas $5HT_7$ respecto a la unión a $D_2$ (a la izquierda de $D_2$ para la clozapina, la quetiapina y la asenapina en la Figura 5-30A y a la izquierda de $D_2$ para risperidona, paliperidona y lurasidona en la Figura 5-30B). Otras *pinas*, *donas* y los dos *pips* y un *rip* tienen afinidades moderadas también (a la derecha en la Figura 5-30A, B, C) que son clínicamente relevantes en potencia.

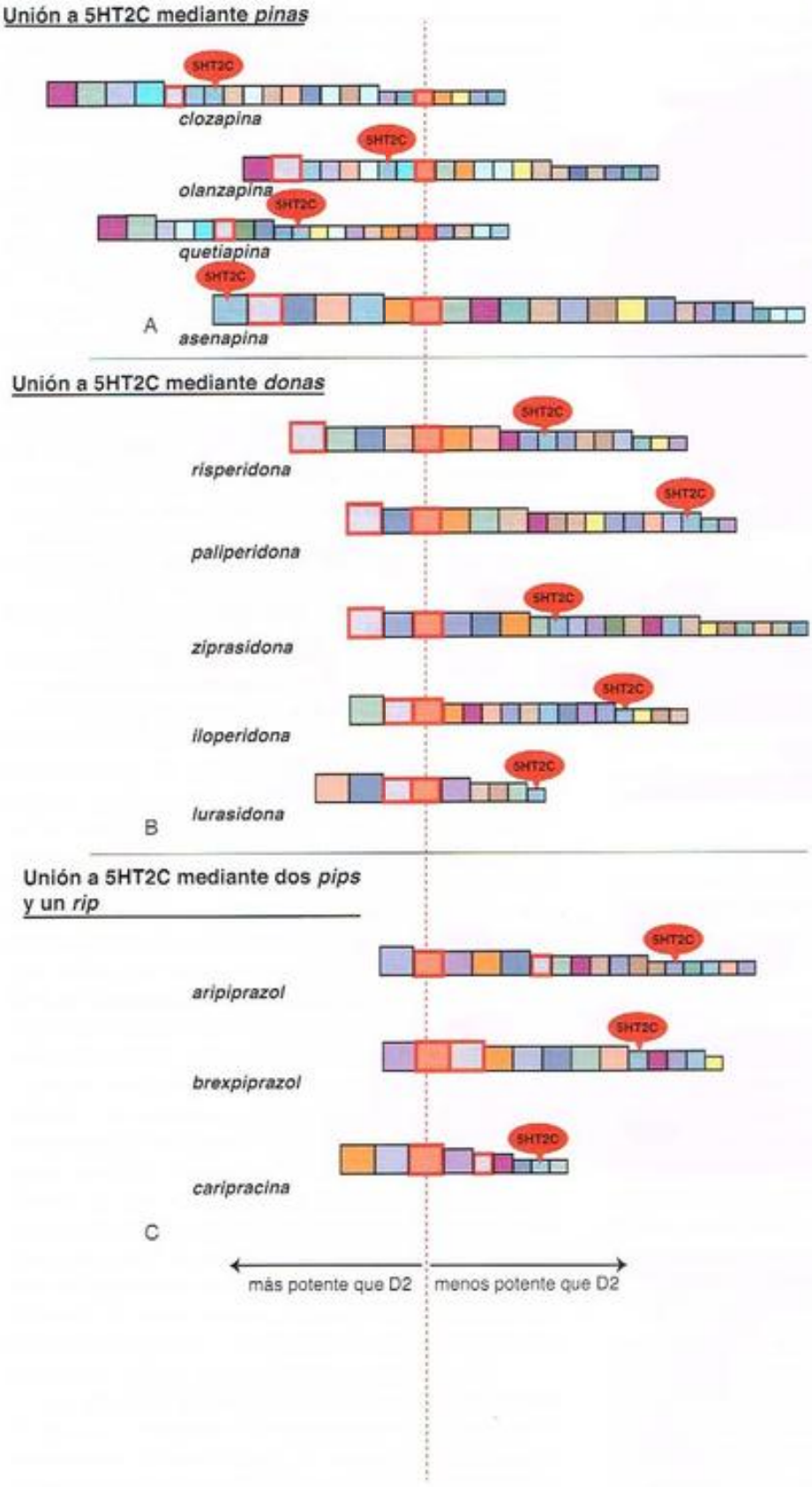



**Figura 5-29. Unión a $5HT_{2C}$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) Todas las "pinas" (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) se unen con más potencia al receptor $5HT_{2C}$ que a $D_2$. (B) Todas las "donas" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) tienen mayor afinidad al receptor $5HT_{2C}$, aunque ninguna tiene más potencia que en el receptor $D_2$. (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina tienen una afinidad relativamente débil al receptor $5HT_{2C}$.

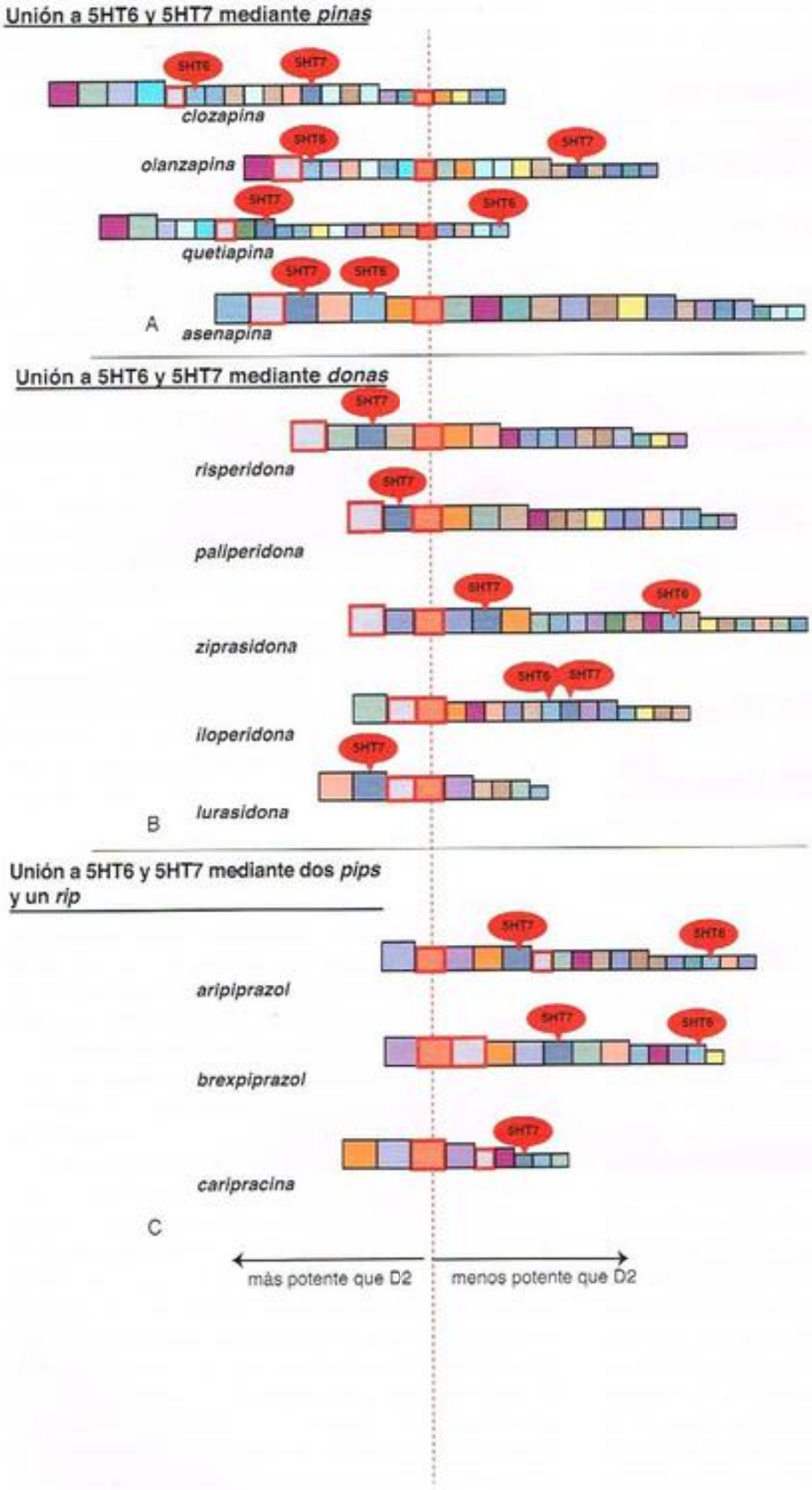



**Figura 5-30. $5HT_6$ y $5HT_7$ unión mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) La clozapina, la olanzapina y la asenapina se unen con más potencia al receptor $5HT_6$, mientras que la unión de la quetiapina a los receptores $5HT_6$ es relativamente débil. La clozapina, la quetiapina, y la asenapina tiene una mayor afinidad al receptor $5HT_7$ comparado con el receptor $D_2$. La olanzapina también se une al receptor $5HT_7$, pero con una potencia relativamente débil. (B) De las *donas*, solo la ziprasidona y la iloperidona se unen a $5HT_6$ y en ambos casos esta afinidad a $5HT_6$ es más débil que la del receptor $D_2$. La risperidona, la paliperidona y la lurasidona tienen mayor afinidad al receptor $5HT_7$ que al receptor $D_2$. La ziprasidona también tienen una unión relativamente potente al receptor $5HT_7$, aunque con menor afinidad que a los receptores $D_2$. (C) El aripiprazol y el brexpiprazol tienen una afinidad relativamente débil a los receptores $5HT_6$. El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina se unen al receptor $5HT_7$, aunque ninguno con más potencia que al receptor $D_2$.

Se considera plausible, aunque no está demostrado, que el antagonismo $5HT_7$ contribuye a las acciones antidepresivas conocidas de la quetiapina, especialmente en combinación con SSRIs/SNRIs y en combinación con sus otros mecanismos antidepresivos potenciales explicados anteriormente para la quetiapina, como inhibición NET, antagonismo $5HT_{2C}$, y agonismo parcial $5HT_{1A}$. También es plausible, aunque no está demostrado, que el antagonismo $5HT_7$ podría contribuir a las acciones antidepresivas conocidas del aripiprazol, especialmente en combinación con SSRIs/SNRIs y en combinación con su agonismo parcial $5HT_{1A}$. Esto lleva a la especulación de que la lurasidona, la asenapina, el brexpiprazol y otros podrían tener potencial antidepresivo en unipolar trastorno depresivo mayor, especialmente en combinación con SSRIs/SNRIs, aunque se necesitan más ensayos clínicos para demostrarlo. Datos recientes apuntan acciones antidepresivas de la lurasidona en la depresión bipolar.

## El agonismo parcial $D_2$ (DPA) hace que un antipsicótico sea atípico

Algunos antipsicóticos actúan estabilizando la neurotransmisión dopaminérgica en un estado entre el antagonismo silencioso y la acción de estimulación/agonista plena actuando como agonistas parciales en los receptores $D_2$ (Figura 5-31). Las acciones de agonista parcial en los receptores acoplados a la proteína G, que es como se clasifican los receptores $D_2$, se explican en el Capítulo 2 y se ilustran en las Figuras 2-3 a 2-10. Los agonistas parciales de dopamina (DPAs) teóricamente se unen al receptor $D_2$ de una forma que no es ni tan *antagonizante* como un antipsicótico convencional ("demasiado frío", con acciones antipsicóticas, pero con síntomas extrapiramidales: Figura 5-32A), ni demasiado *estimulante* como un estimulante o la propia dopamina ("demasiado caliente", con síntomas positivos de psicosis: Figura 5-32B). Por su parte, un agonista parcial se une de una forma intermedia ("en su justa medida", con acciones antipsicóticas, pero sin síntomas extrapiramidales: Figura 5-32C). Por este motivo, los agonistas parciales a veces reciben el nombre de fármacos "Ricitos de oro" (*Goldilocks* en inglés, de la fábula de los Tres ositos donde la niña buscaba siempre la justa medida de todo) cuando logran el equilibrio "en su justa medida" entre el agonismo total y el antagonismo completo. Sin embargo, tal como veremos, esta explicación es una simplificación exagerada y el equilibrio es diferente para cada fármaco en la clase de los agonistas parciales de $D_2$.

Los agonistas parciales tienen la capacidad intrínseca de unirse a receptores de una manera que hace que la transducción de señal desde el receptor sea intermedia entre una producción plena y una falta de producción absoluta (Figura 5-33). De forma natural, la neurotransmisión generalmente funciona como un agonista completo,

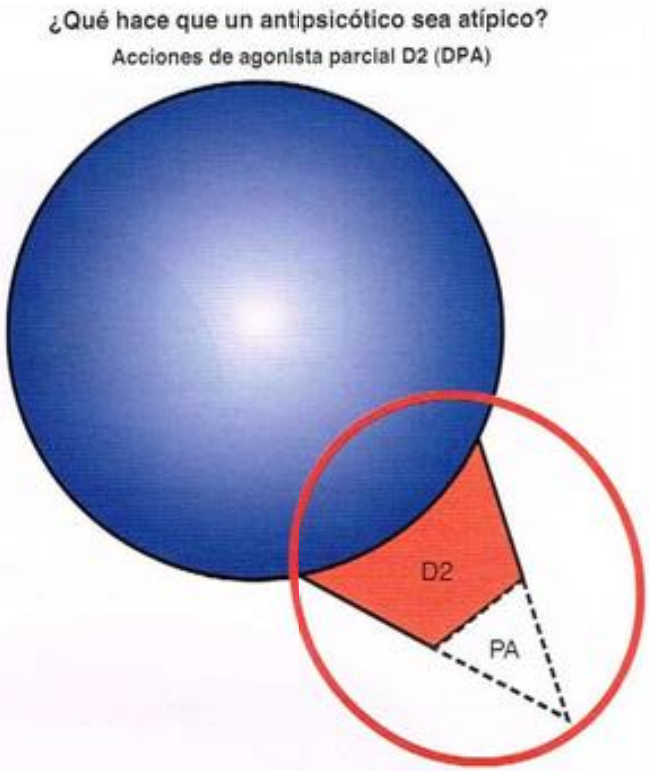



**Figura 5-31. El agonismo parcial D2.** Una tercera propiedad que puede hacer que un antipsicótico sea atípico es el agonismo parcial D2 (DPA). Estos agentes pueden estabilizar la neurotransmisión dopaminérgica en un estado entre el antagonismo silencioso y la plena estimulación.

produciendo la máxima señal de transducción desde el receptor que ocupa (Figura 5-33, parte superior), mientras que los antagonistas básicamente impiden toda producción desde el receptor que ocupan, y los dejan "silenciosos" en términos de la comunicación con cascadas de transducción de señal posteriores (Figura 5-33, centro). Los agonistas parciales ocasionan una producción mayor que la de los antagonistas silenciosos, pero menor que la de los agonistas totales (Figura 5-33, inferior). Por eso, son posibles muchos grados de agonismo parcial entre esos dos extremos. Agonistas totales, antagonistas y agonistas parciales pueden causar cambios diferentes en la conformación del receptor que dan lugar al correspondiente rango de producción de transducción de señal desde el receptor (Figura 5-34).

Una característica asombrosa de los receptores $D_2$ es que solo es necesaria una cantidad mínima de transducción de señal a través de los receptores $D_2$ en el estriado para que un agonista parcial del receptor $D_2$ evite los efectos secundarios extrapiramidales. Así, un grado muy bajo propiedad de agonista parcial, a veces llamada "actividad intrínseca", puede tener una serie de consecuencias clínicas muy diferentes en comparación con un receptor $D_2$ totalmente silencioso y completamente bloqueado,

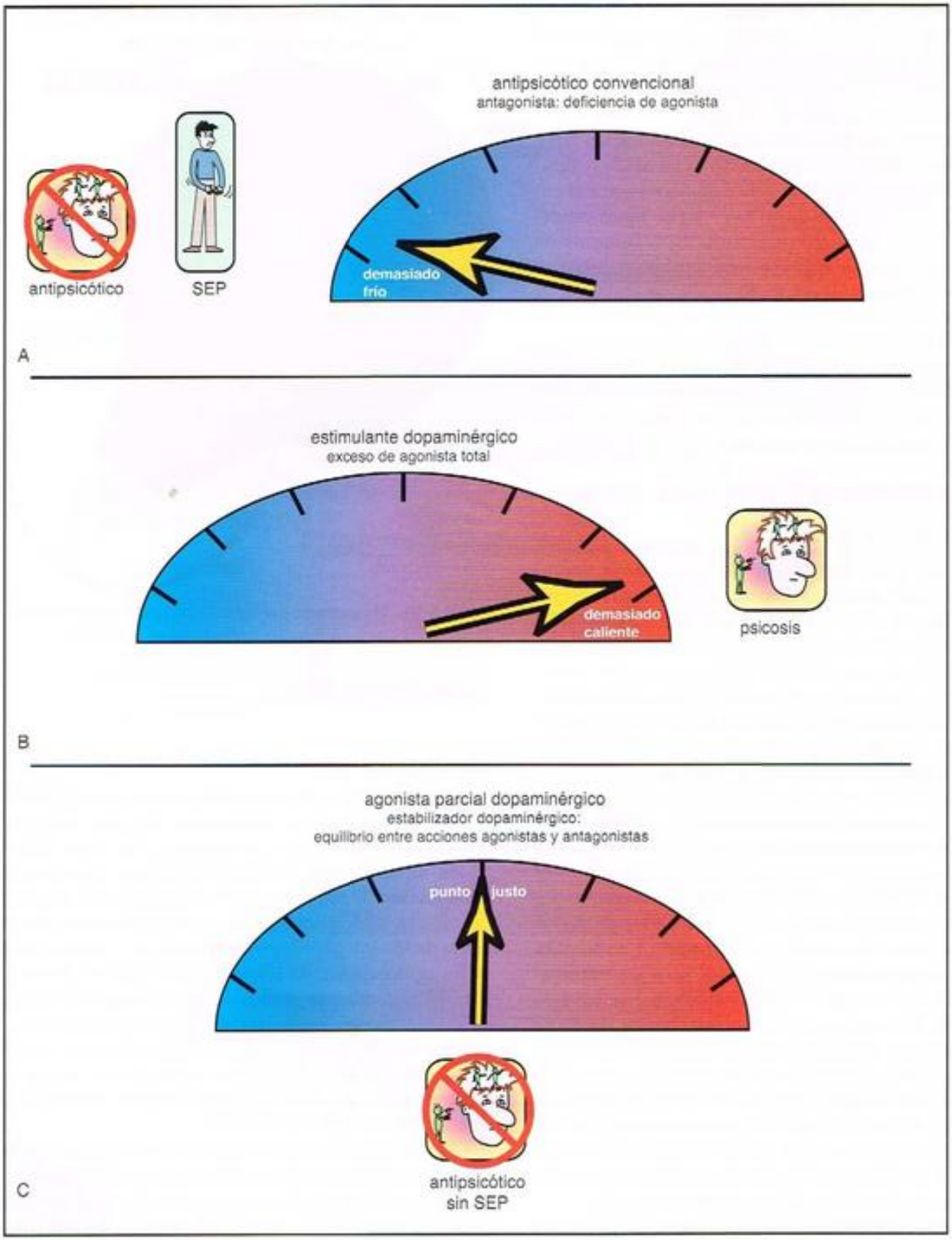



**Figura 5-32. Espectro de neurotransmisión dopaminérgica.** Explicación simplificada de las acciones sobre la dopamina. (A) Los antipsicóticos convencionales se unen al receptor $D_2$ de una forma "demasiado fría"; es decir, tienen potentes acciones antagonistas a la vez que evitan acciones agonistas y así pueden reducir los síntomas positivos de psicosis aunque también pueden causar síntomas extrapiramidales (SEP). (B) Los agonistas del receptor $D_2$, como la propia dopamina, son "demasiado calientes" y, por tanto, pueden dar lugar a síntomas positivos. (C) Los agonistas parciales $D_2$ se unen de una forma intermedia al receptor $D_2$ y, por tanto, se sitúan en el "punto justo", con acciones antipsicóticas, pero sin SEP.

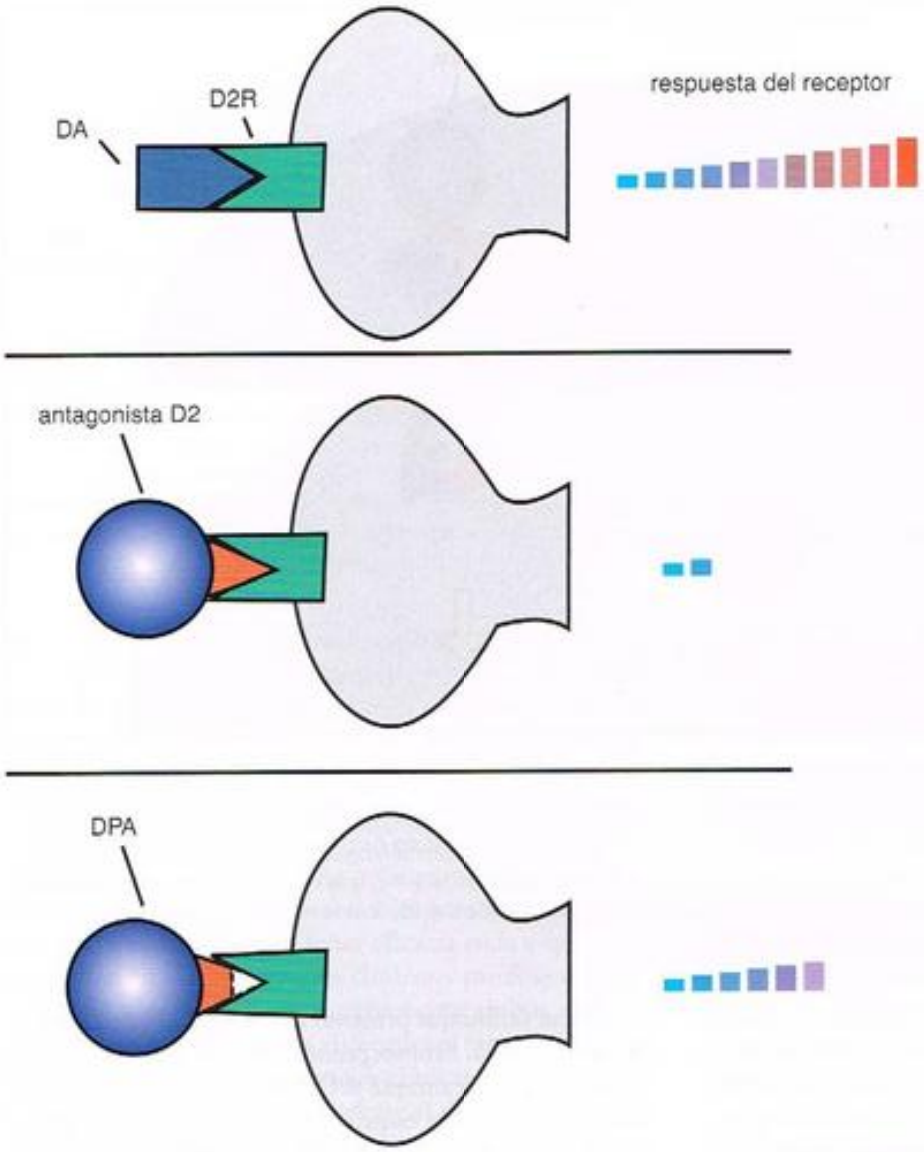



**Figura 5-33. Respuesta del receptor de dopamina.** La dopamina es en sí misma un agonista total y provoca una respuesta completa por parte del receptor (arriba). Los antipsicóticos convencionales son antagonistas totales y permiten poca o ninguna respuesta por parte del receptor (centro). Lo mismo ocurre con los antipsicóticos atípicos que son antagonistas de serotonina-dopamina. Sin embargo los agonistas parciales $D_2$ (DPAs) pueden activar la respuesta del receptor de dopamina parcialmente y dar lugar a un equilibrio entre el bloqueo y la estimulación de los receptores dopaminérgicos (abajo).

que es lo que casi todos los antipsicóticos convencionales y atípicos hacen. Esos agentes son los que se sitúan en el extremo izquierdo del espectro de los agonistas parciales $D_2$ en la Figura 5-35. Los agonistas parciales capaces de tratar la esquizofrenia se sitúan hacia el extremo izquierdo del espectro de los agonistas parciales $D_2$, pero sin llegar al antagonismo total. Por el contrario, la propia dopamina, el agonista total natural, se sitúa en el extremo derecho del espectro de los agonistas parciales $D_2$ en la Figura 5-35. Los agentes capaces de tratar la enfermedad de Parkinson (como el ropinirol y el pramipexol) se sitúan en el extremo derecho del espectro de los agonistas parciales $D_2$.

Lo interesante es observar cómo pequeños desplazamientos desde la izquierda y hacia el espectro de los agonistas parciales en la Figura 5-35 pueden tener profundos efectos sobre las propiedades clínicas de un antipsicótico: un poco demasiado cercano a un antagonista puro (en el extremo izquierdo) y resulta un antipsicótico convencional con SEP y acatisia a menos que tenga otras propiedades $5HT_{2A}/5HT_{1A}$ que compensen su cercanía al extremo izquierdo (comparable con "demasiado frío" en la Figura 5-32A). Por otro lado, en el momento en que se desplaza un poco de más hacia la derecha, se convierte en un antipsicótico atípico sin SEP o acatisia, con mucha activación, capaz de empeorar síntomas positivos de esquizofrenia y también de provocar náuseas y vómitos intolerables (comparable a "demasiado caliente" en la Figura 5-32B). La solución intermedia de "Ricitos de Oro" para un fármaco que es un antipsicótico tolerable a altas dosis sin SEP y un antidepresivo tolerable a bajas dosis está siendo investigada empíricamente mediante la introducción repetitiva de series de agonistas parciales que difieren en su actividad intrínseca y que muestran las consecuencias de situarse demasiado cerca del extremo antagonista del espectro, o demasiado lejos. Se trata solo de una teoría sobre cómo la formación de pequeñas por-

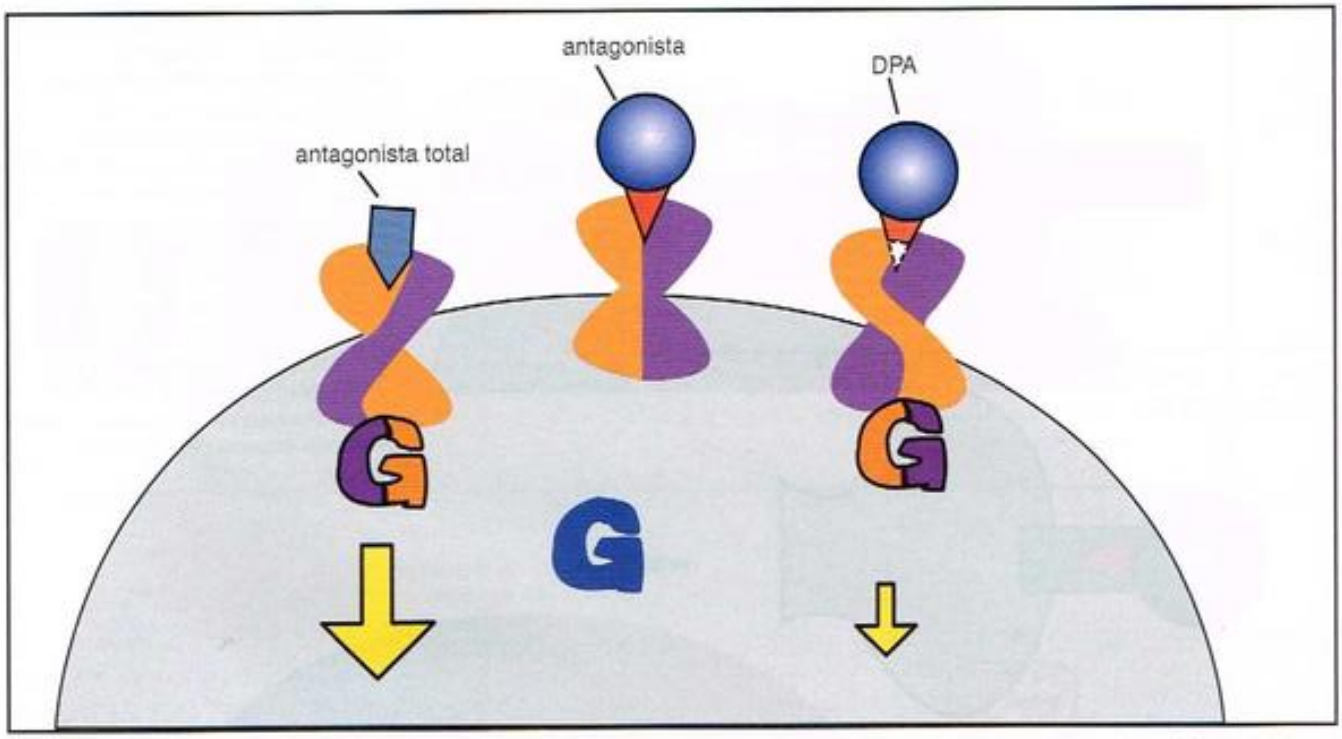



**Figura 5-34. Espectro agonista y conformación del receptor.** Esta figura es una representación de los cambios en la conformación de un receptor en respuesta a los agonistas totales *versus* agonistas parciales. Con agonistas totales, la conformación del receptor es tal que hay una sólida señal de transducción a través del sistema de segundo mensajero acoplado a la proteína G de los receptores $D_2$ (izquierda). Los antagonistas, por otra parte, producen una conformación del receptor que no es capaz de transmitir ninguna señal (centro). Los agonistas parciales tales como los agonistas parciales de dopamina (DPA) producen un conformación tal que hay una cantidad intermedia de señal de transducción (derecha). Sin embargo, el agonista parcial (derecha) no produce tanta señal de transducción como el agonista total.

ciones de agonismo parcial en un antagonista $D_2$ puede cambiar dramáticamente sus propiedades clínicas, pero hay cierta evidencia razonable acerca de esta posibilidad, dado que existen varios agentes con pruebas clínicas significativas o experiencia de uso relevante, que se encuentran disponibles y que han probado este concepto farmacológico en pacientes con esquizofrenia.

Por ejemplo, es posible que agentes más antiguos como la sulpirida y la amisulprida (no disponibles en EE. UU.) se sitúen escasamente fuera de la parte antagonista del espectro, sin acciones $5HT_{2A}$ o $5HT_{1A}$ suficientes para obviarlo y por eso tienen SEP reducidos, aunque no nulos, con actividad antipsicótica sólida a altas dosis, más acciones clínicas anecdóticas y aún poco probadas de tipo antidepresivo y sobre síntomas negativos a bajas dosis (Figura 5-35). Se han desarrollado ensayos más amplios de otros cinco agonistas parciales mostrados en la Figura 5-35, con cantidades progresivamente mayores de acción de agonista parcial conforme se desplazan de izquierda a derecha. El primer dardo lanzado al espectro de los agonistas parciales fue el OPC4392 (estructuralmente y farmacológicamente relacionado con el aripiprazol y el brexpiprazol, que fueron probados más tarde). El OPC4392 aterrizó demasiado cerca de la parte agonista de la curva, aunque presentó una actividad intrínseca relativamente baja. Esto sorprendió a los investigadores, que descubrieron que aunque el OPC4392 mejoraba los síntomas negativos de la esquizofrenia, también activaba los síntomas positivos, en lugar de mejorarlos consistentemente, y en su balance no presentaba un perfil de antipsicótico aceptable, de modo que no llegó a comercializarse.

Sin embargo, los investigadores lanzaron otro dardo más cerca de la parte antagonista del espectro e impactó como es el aripiprazol. Este agente es ciertamente un antipsicótico atípico en el que el equilibrio fue mejorado de tal forma que mejoraba los síntomas positivos sin activar los síntomas negativos a dosis antipsicóticas superiores; y a la vez, demostró ser antidepresivo a dosis menores. El aripiprazol sigue dando algo de acatisia y se pensó que podría deberse al hecho de situarse un poco más cerca del extremo antagonista del espectro. Así, se lanzó otro dardo más, llamado bifeprunox, esta vez hacia la parte superior del espectro, e impactó de un modo más agonista que el aripiprazol pero menos agonista que el OPC4392, con la esperanza de una mejora respecto al aripiprazol, con menos acatisia. El bifeprunox resultó ser un agonista en toda regla: causa náuseas y vómitos a partir de las acciones agonistas de la dopamina (y acciones de agonista par-

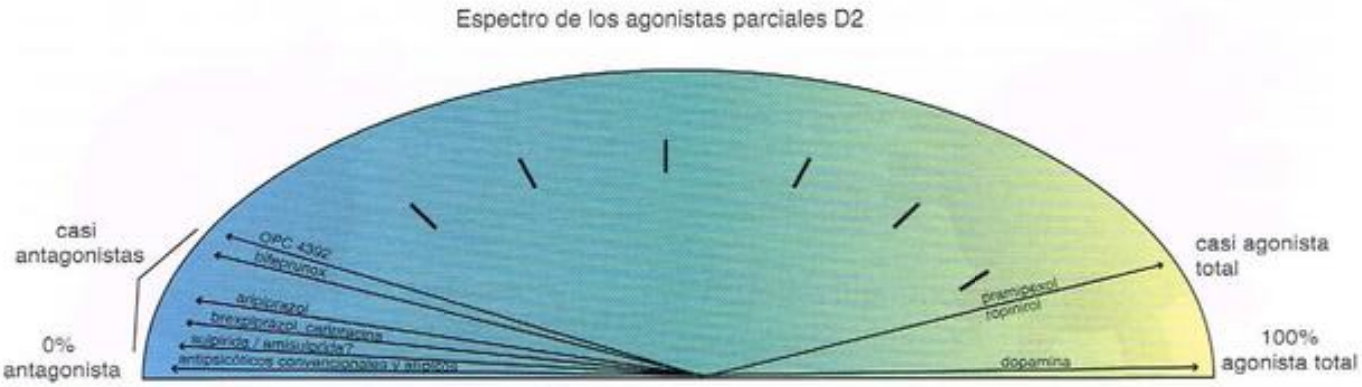



**Figura 5-35. Espectro de los agonistas parciales de la dopamina.** Los agonistas parciales dopaminérgicos se distribuyen a lo largo de un espectro, donde algunos tienen acciones semejantes a un antagonista silencioso y otros a un agonista total. Los agentes con demasiada acción agonista pueden ser psicotomiméticos y, por tanto, no efectivos como antipsicóticos. En cambio, los agonistas parciales próximos al extremo antagonista del espectro (como el aripiprazol, la cariprazina, el brexpiprazol, y no el bifeprunox) parecen tener perfiles favorables. La amisulpirida y la sulpirida pueden ser agonistas muy parciales, siendo su efecto clínico de agonista parcial más evidente a dosis más bajas.

cial de $5HT_{1A}$); y las acciones antipsicóticas del bifeprunox, aunque mejores que placebo, no fueron tan sólidas como las de un antipsicótico atípico antagonista total, de modo que la agencia para Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) no lo aprobó.

Dos agentes más con acciones antagonista superiores a las del aripiprazol se encuentran en la última fase de ensayos clínicos, concretamente un segundo *"pip"*, el brexpiprazol; y el "rip", la cariprazina (Figura 5-35). Hasta el momento, ambos parecen tener eficacia en la esquizofrenia y están en marcha ensayos clínicos y pruebas de dosis en manía y depresión, pero parece que ambos agentes, aunque tienen solo sutiles diferencias farmacológicas, tendrán significativas diferencias clínicas no solo respecto al aripiprazol sino también entre sí. El punto a retener aquí es que el agonismo parcial $D_2$ puede hacer que un antipsicótico sea atípico y que cambios sutiles en el grado de eficacia intrínseca sobre la escala de agonismo parcial en el extremo del antagonista total del espectro pueden tener profundas consecuencias clínicas.

## Vínculos entre las propiedades de unión antipsicóticas y las acciones clínicas

Aunque las propiedades de antagonista/agonista parcial $D_2$ pueden explicar la eficacia antipsicótica sobre los síntomas positivos así como muchos efectos secundarios de los antipsicóticos y las propiedades antagonistas $5HT_{2A}$, agonistas parciales de $5HT_{1A}$ y antagonistas muscarínicos pueden explicar la propensión reducida a SEP o la elevación de prolactina de diversos antipsicóticos, existen muchas otras propiedades farmacológicas de estos fármacos. De hecho, los antipsicóticos atípicos como clase quizá tengan el patrón más complicado de unión a receptores neurotransmisores de muchas clases de fármacos en psicofarmacología, y no hay dos agentes con una cartera idéntica de estas propiedades adicionales (Figura 5-24). Las propiedades de unión de cada antipsicótico atípico individual se explican más adelante en este capítulo. En esta sección, revisaremos una serie de interacciones de receptores para la clase de fármacos antipsicóticos atípicos en general y mostraremos dónde residen los vínculos potenciales entre farmacología y acciones clínicas. Aunque muchas de las acciones de estos fármacos sobre los distintos receptores están bastante bien establecidas, el vínculo entre unión a receptor y acciones clínicas sigue siendo hipotético, con algunos vínculos mejor establecidos que otros.

## Acciones antidepresivas en la depresión bipolar y unipolar

Los antipsicóticos atípicos en realidad tienen una denominación imprecisa, ya que también tienen acciones antidepresivas solos y en combinación con otros antidepresivos. No parece probable que el antagonismo $D_2$ o $5HT_{2A}$ sean los mecanismos de esto, porque los agentes exclusivamente con esas propiedades no son antidepresivos efectivos y los antipsicóticos con estas propiedades suelen funcionar a dosis menores que las que son necesarias para obtener acciones antipsicóticas, quizá debido a otras acciones farmacológicas. Las acciones hipotéticamente vinculadas con efectos antidepresivos son las que existen para los antidepresivos probados, aunque no todos los antipsicóticos atípicos con potencial de mecanismo antidepresivo han demostrado ser antidepresivos en ensayos clínicos. Las acciones antidepresivas hipotéticas de uno o más de los antipsicóticos atípicos se muestran en la Figura 5-36 y cada una de estas acciones farmacoló-

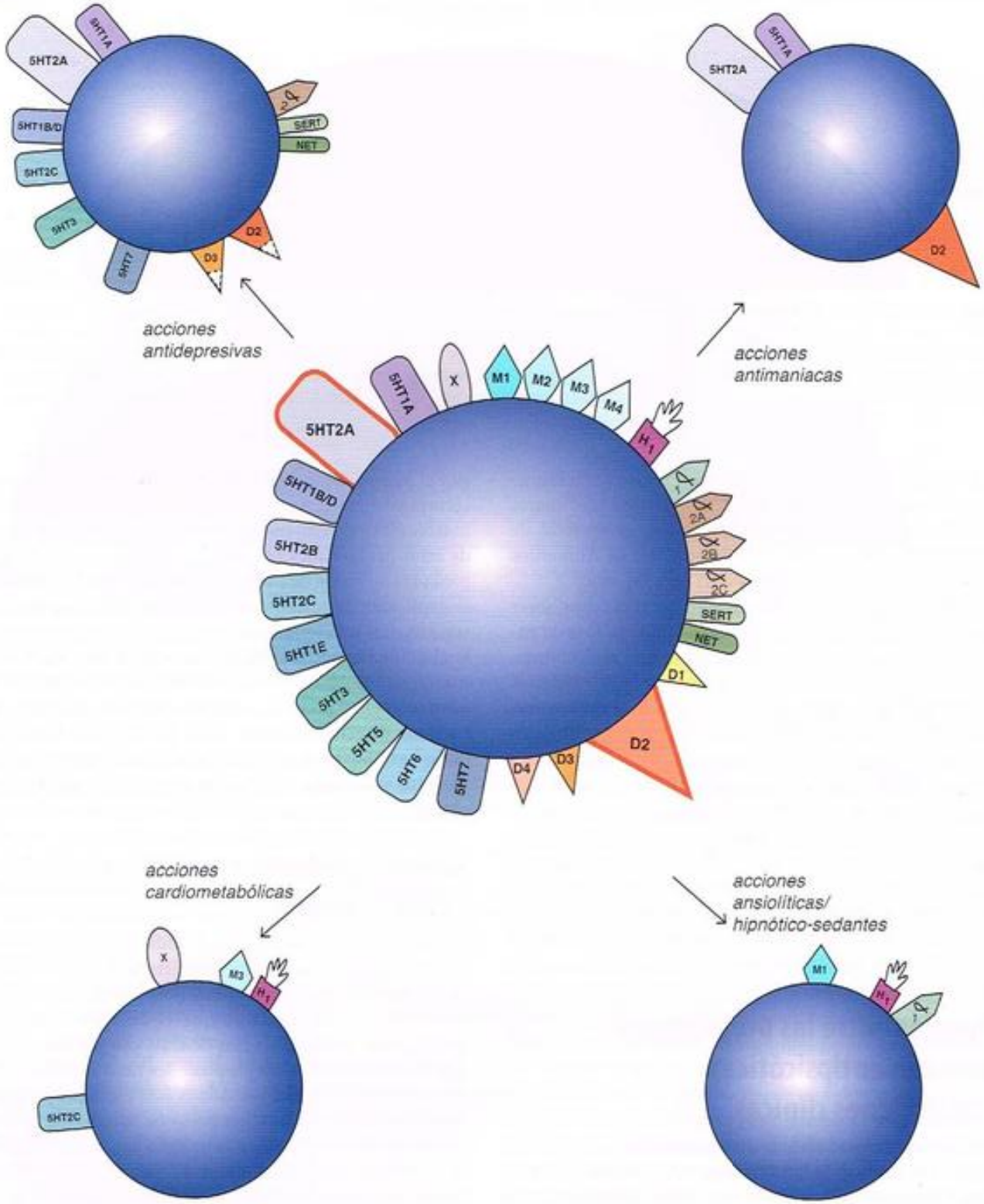



**Figura 5-36. Propiedades de unión de los antipsicóticos atípicos.** Los antipsicóticos atípicos tienen algunas de las combinaciones de propiedades farmacológicas más complejas en psicofarmacología. Más allá del antagonismo de $5HT_{2A}$ y $D_2$, los agentes de esta clase interactúan con otros muchos subtipos de receptores para dopamina y serotonina y tienen efectos sobre otros sistemas neurotransmisores también. Algunas de estas múltiples propiedades farmacológicas puedes contribuir a los efectos terapéuticos de los antipsicóticos atípicos (por ej., efectos antidepresivos, antimaniacos y ansiolíticos), mientras que otros pueden contribuir a sus efectos secundarios (por ej. efectos hipnótico-sedantes y cardiometabólicos). No hay dos antipsicóticos atípicos con las mismas propiedades de unión, lo que probablemente ayuda a explicar por qué todos tienen propiedades clínicas diferenciadas.

gicas se trata con más detalle en el Capítulo 7. Ya hemos mencionado numerosas propiedades de unión a receptor vinculadas con distintos receptores serotoninérgicos, incluyendo acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ y antagonismo de receptores $5HT_{1B/D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$ y $5HT_7$. Otros mecanismos vinculados con acciones antidepresivas que son compartidos por diversos antipsicóticos atípicos incluyen:

- **Inhibición de recaptación de serotonina y/o norepinefrina**. Solo la quetiapina tiene una potencia superior a su unión a $D_2$, aunque la ziprasidona y la zotepina tienen una débil unión en estas zonas.
- **Antagonismo Alfa-2 ($\alpha_2$)**. El antidepresivo probado mirtazapina es conocido por su antagonismo $\alpha_2$, aunque hay varios antipsicóticos atípicos que también tienen esta acción con grados variables de potencia, incluyendo esencialmente todas las *pinas* (mayor potencia especialmente para la quetiapina y la clozapina: Figura 5-37A) y las *donas* (mayor potencia especialmente para la risperidona: Figura 5-37B) así como el aripiprazol (Figura 5-37C).

## Acciones antimaniacas

Todos los antipsicóticos son efectivos para la manía psicótica, pero los antipsicóticos atípicos parecen presentar una eficacia superior, o por lo menos una mayor documentación de eficacia, para manía no psicótica, lo que da lugar a la hipótesis principal de que el mecanismo subyacente es el antagonismo/agonismo parcial $D_2$ combinado con antagonismo $5HT_{2A}$ (Figura 5-36). Sin embargo, se ha demostrado para el aripiprazol y hay evidencia de eficacia preliminar para la caripracina, que los agentes con agonismo parcial $D_2$ y con agonismo parcial $5HT_{1A}$ más potente que el antagonismo $5HT_{2A}$ son también efectivos para manía, por lo que las acciones de agonista/agonista parcial $5HT_{1A}$ podrían contribuir a la eficacia antimanía también (Figura 5-36).

## Acciones ansiolíticas

Un uso un tanto controvertido de los antipsicóticos atípicos es el aplicado al tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Algunos estudios apuntan a una eficacia de diversos antipsicóticos atípicos para trastorno de ansiedad generalizada y para reforzar otros agentes en otros trastornos de ansiedad, aunque quizá sea más controvertido su uso en trastorno de estrés postraumático (TEPT). Además, los efectos secundarios y las consideraciones relativas a costes, junto con la falta de aprobación normativa han pesado a la hora de restringir esta aplicación de los antipsicóticos atípicos. Es posible que las propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas sedativas de algunos de estos agentes sean tranquilizadoras en algunos pacientes y que sean las responsables de la acción ansiolítica (Figura 5-36). Los agentes con estas propiedades aparecen listados en la sección siguiente sobre sedación. La quetiapina cuenta con más referencias de uso anecdótico, con evidencia clínica de utilidad en diversos trastornos de ansiedad.

## Acciones hipnótico-sedantes y sedantes

Ha habido un largo debate sobre si la sedación es una propiedad positiva o negativa para los antipsicóticos. La respuesta parece ser que la sedación es a la vez buena y mala. En algunos casos, particularmente para tratamiento a corto plazo, la sedación es un efecto terapéutico deseado, especialmente al principio del tratamiento, durante la hospitalización, y cuando los pacientes son agresivos, están agitados, o necesitan inducción del sueño. En otros casos, especialmente en tratamiento a largo plazo, la sedación generalmente es un efecto secundario a evitar ya que la reducción de la activación, la sedación y la somnolencia pueden dar lugar a deficiencia cognitiva. Cuando hay deficiencia cognitiva, los resultados funcionales se ven comprometidos.

El bloqueo de uno o más de estos tres receptores es teóricamente responsable de sedación: los receptores muscarínico colinérgicos $M_1$, los receptores histamínicos $H_1$ y los receptores adrenérgicos $\alpha_1$ (Figuras 5-36 y 5-38). El bloqueo central de los receptores adrenérgicos α1 está relacionado con sedación y el bloqueo de receptores adrenérgicos α1 periféricos está relacionado con hipotensión ortostática. La dopamina central, la acetilcolina, la histamina y la norepinefrina intervienen en las vías de activación (Figura 5-38), por lo que no es extraño que el bloqueo de uno o más de estos sistemas pueda dar lugar a sedación así como a problemas cognitivos. Las vías de activación se explican detalladamente en los capítulos sobre el sueño (Capítulo 11) y la cognición (Capítulo 13). La evidencia farmacológica apunta a que los mejores resultados a largo plazo en la esquizofrenia se obtienen cuando la ocupación adecuada del receptor $D_2/5HT_{2A}/5HT_{1A}$ mejora los síntomas positivos de la psicosis, más que de una sedación no específica resultante del bloqueo de receptores muscarínicos, histamínicos y adrenérgicos. No todos los antipsicóticos atípicos son igualmente sedantes dado que no todos tienen propiedades antagonistas potentes en los receptores histaminérgicos $H_1$, muscarínico colinérgicos y adrenérgicos $\alpha_1$. Obviamente, los fármacos que combinan acciones potentes en los tres receptores serán los más sedantes:

- **Potentes acciones antihistamínicas.** La clozapina, quetiapina, olanzapina e iloperidona son

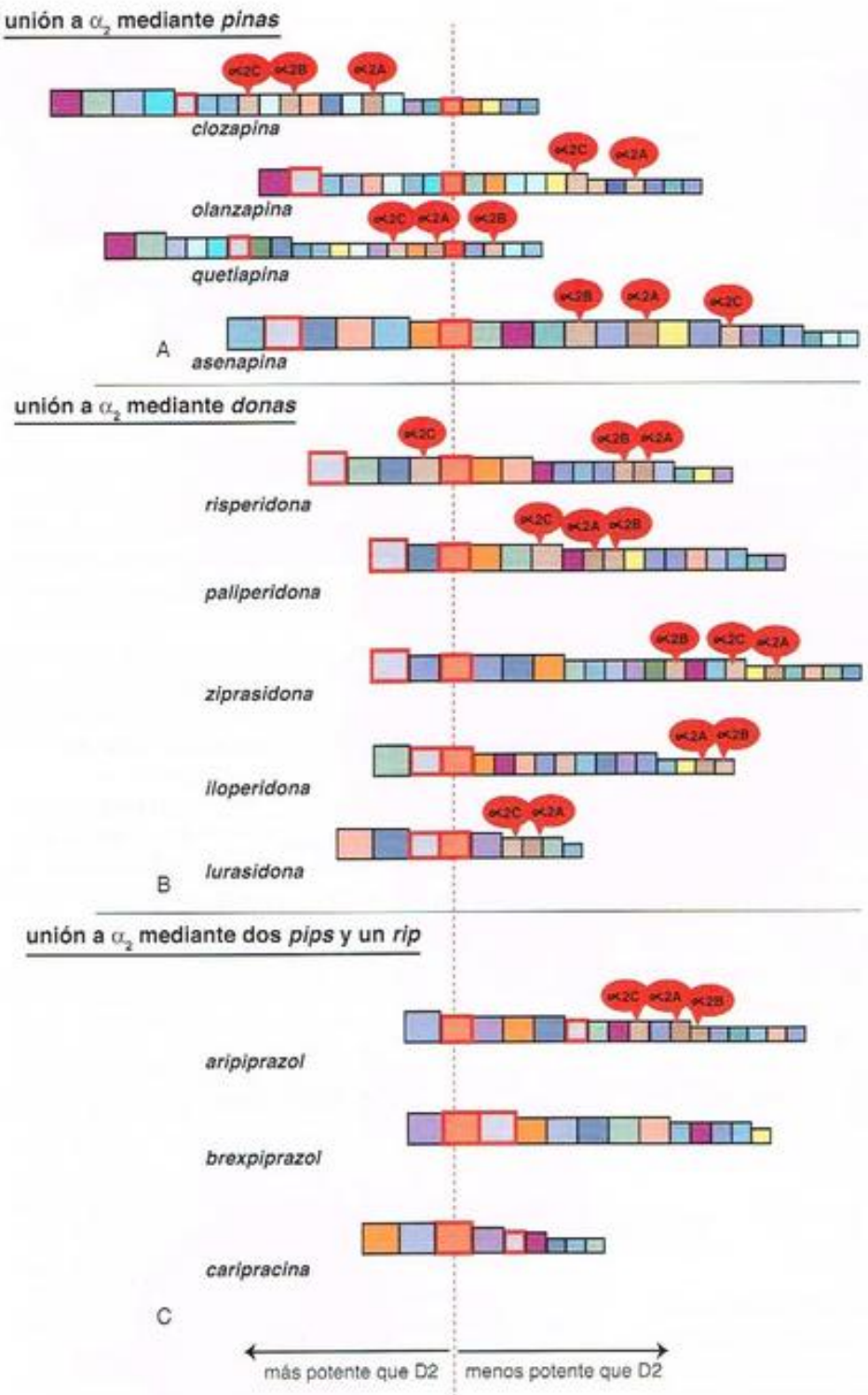



**Figura 5-33. Unión a $\alpha_2$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) Todas las *pinas* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) se unen a los receptores $\alpha_2$ en distinto grado. La clozapina y la quetiapina en particular se unen a algunos subtipos de receptor $\alpha_2$ con mayor potencia que al receptor D2. (B) Todas las *donas* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) se unen a receptores $\alpha_2$ en distinto grado. La risperidona se une al receptor $\alpha_{2C}$ con mayor potencia que al receptor $D_2$. (C) El aripiprazol se une a receptores $\alpha_2$ con menos potencia que al receptor $D_2$. El brexpiprazol y la cariprazina no se unen a receptores $\alpha_2$.

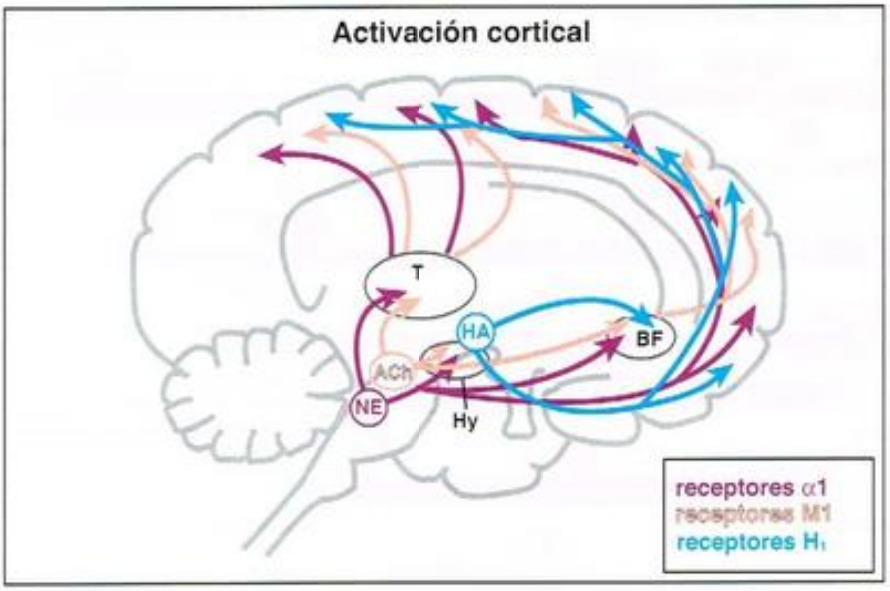



**Figura 5-38. Neurotransmisores de activación cortical.** Los neurotransmisores acetilcolina (ACh), histamina (HA) y norepinefrina (NE) intervienen en las vías de activación que conectan los centros neurotransmisores con el tálamo (T), hipotálamo (Hy), prosencéfalo basal (BF) y córtex. Así, las acciones farmacológicas en sus receptores podrían influir en la activación. En particular, el antagonismo de los receptores muscarínicos $M_1$, histaminérgicos $H_1$ y adrenérgicos $\alpha_1$ está asociado a efectos sedantes.

antagonistas $H_1$ más potentes que los antagonistas $D_2$ (todos a la izquierda en la Figura 5-39A y B). Los demás antipsicóticos tienen una potencia moderada, excepto la lurasidona, que esencialmente no tiene unión a $H_1$ (Figura 5-39).

- **Potentes acciones anticolinérgicas.** Solo las *pinas* clozapina, quetiapina y olanzapina tienen una alta potencia para los receptores muscarínicos, mientras que esencialmente no hay unión a receptor muscarínico colinérgico para los otros antipsicóticos atípicos, incluyendo la asenapina (Figura 5-39A).
- **Potente antagonismo $\alpha_1$-adrenérgico**. Todos los antipsicóticos atípicos tienen por lo menos una potencia de unión moderada a los receptores adrenérgicos $\alpha_1$, los más potentes en cuanto a su unión a $D_2$ son la clozapina, quetiapina, risperidona e iloperidona (Figura 5-40).

Teniendo en cuenta estas constataciones, no sorprende que en general las *pinas* sean más sedantes que las *donas*, y además la presencia de unión antihistamínica y antimuscarínica tiene implicaciones sobre la rapidez con la que se pueden ajustar o cambiar estos agentes. Las propiedades antagonistas $\alpha_1$ podrían tener implicaciones teóricas en la reducción de SEP mediante un mecanismo novedoso. Estos puntos se tratan con más detalle más adelante en este capítulo.

## Acciones cardiometabólicas

Aunque todos los antipsicóticos atípicos comparten una advertencia de clase por aumento de peso y riesgos de obesidad, dislipidemia, diabetes, enfermedad cardiovascular acelerada e incluso muerte prematura, en realidad hay un espectro de riesgo entre los diversos agentes.

- **Alto riesgo metabólico:** clozapina, olanzapina.
- **Moderado riesgo metabólico:** risperidona, paliperidona, quetiapina, iloperidona (solo peso).
- **Bajo riesgo metabólico:** ziprasidona, aripiprazol, lurasidona, iloperidona (bajo para dislipidemia), asenapina, ¿brexpiprazol?, ¿caripracina?

Los mecanismos farmacológicos del impulso de un paciente que toma un antipsicótico atípico por la "autovía metabólica" (Figura 5-41) de estos riesgos tan solo están empezando a ser comprendidos ahora. La "autovía metabólica" comienza con un aumento del apetito y un aumento de peso, y progresa hacia obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia con incrementos en los niveles de triglicéridos en ayunas (Figura 5-41). Finalmente, la hiperinsulinemia avanza hasta fallo de células β pancreáticas, prediabetes y después diabetes. Una vez que se establece la diabetes, el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta aún más, al igual que el riesgo de muerte prematura (Figura 5-41). Los receptores relacionados con un aumento de peso son $H_1$ y $5HT_{2C}$ y cuando estos receptores son bloqueados, especialmente al mismo tiempo, los pacientes pueden experimentar aumento de peso. Dado que la ganancia de peso puede dar lugar a obesidad y la obesidad a diabetes y la diabetes a enfermedad cardiaca en la "autovía metabólica" (Figura 5-41), al principio pareció factible que el aumento de peso pudiera explicar todas las demás complicaciones cardiometabólicas asociadas al tratamiento con los antipsicóticos atípicos que causan aumento de peso. Esto podría ser cierto, aunque solo en parte, y quizá principalmente para los agentes

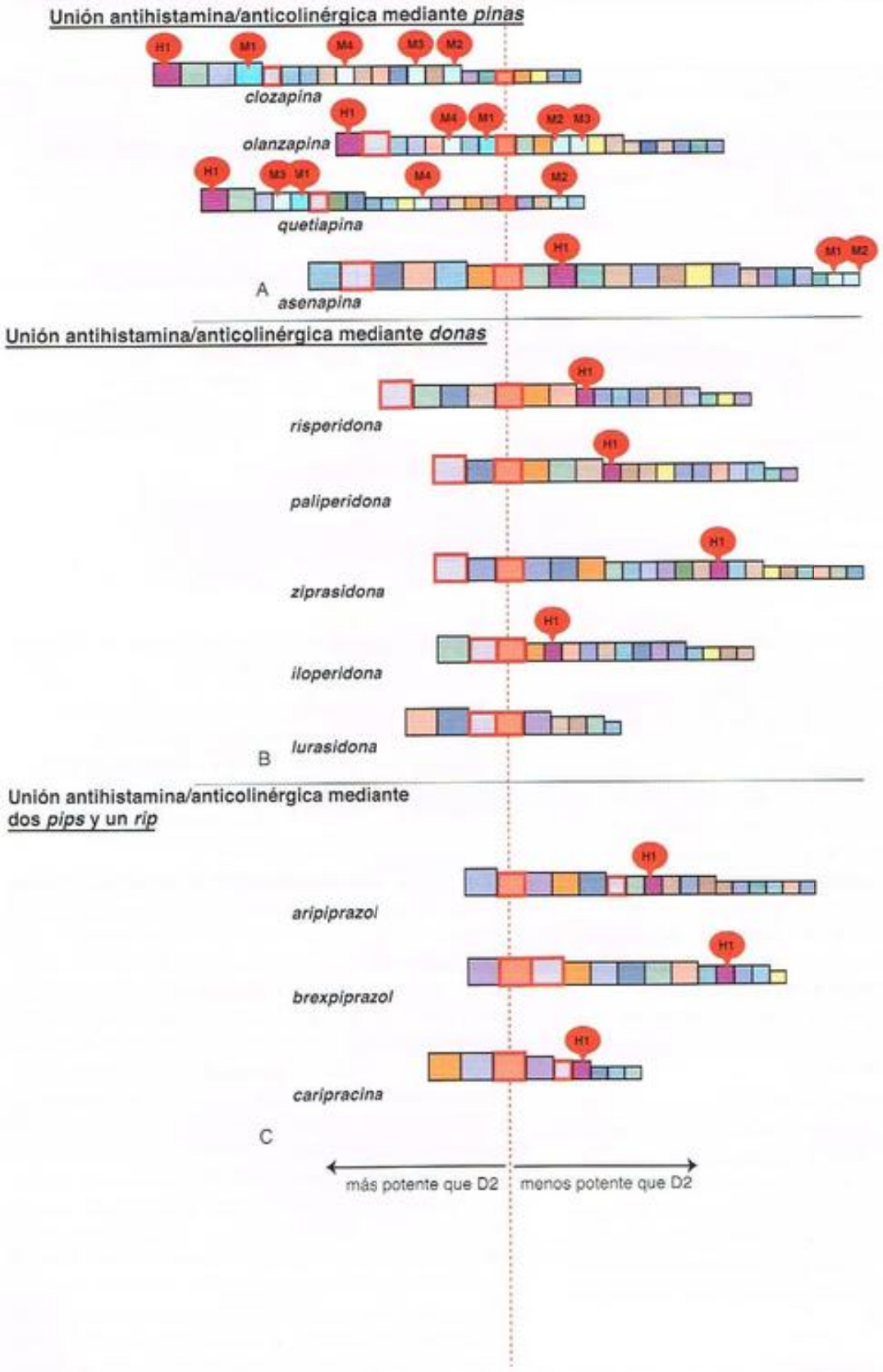



**Figura 5-39. Unión antihistamina/anticolinérgica mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) La clozapina, la olanzapina y la quetiapina tienen una fuerte potencia para los receptores de histamina 1 y muscarínicos. La asenapina tiene cierta afinidad a los receptores de histamina 1 y débil afinidad a los receptores muscarínicos. (B) La risperidona, la paliperidona, la ziprasidona, la iloperidona tienen cierta potencia para los receptores de histamina 1, aunque con menos potencia que para los receptores $D_2$. La lurasidona no se une a receptores de histamina 1 o muscarínicos. (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina se unen al receptor de histamina 1 con menos potencia que al receptor $D_2$ y no se unen a receptores muscarínicos.

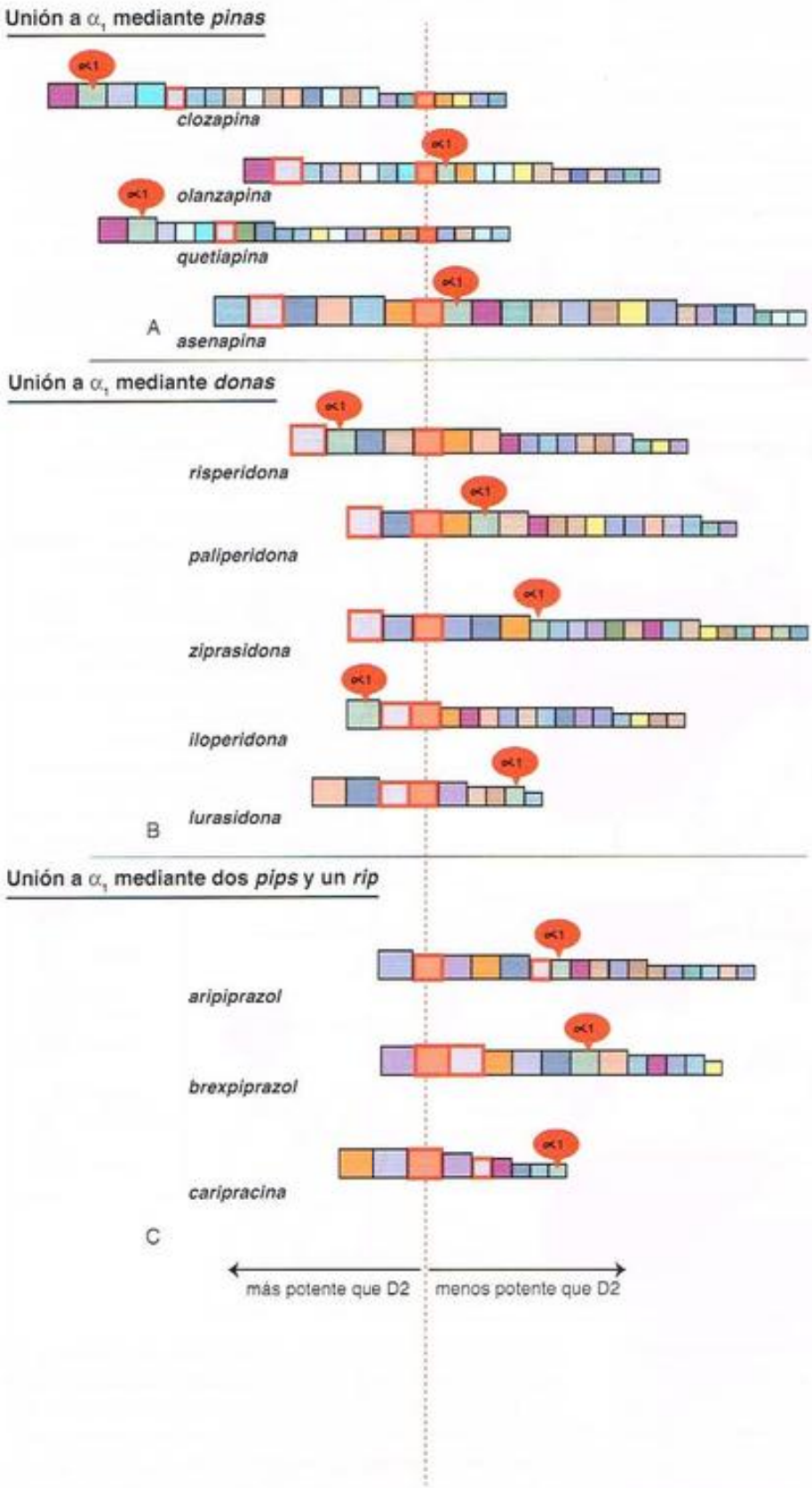



**Figura 5-40. Unión a $\alpha_1$ mediante antipsicóticos atípicos.** Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 5-1). (A) La clozapina y la quetiapina tienen mayor potencia para el receptor $\alpha_1$ que para $D_2$, mientras que la olanzapina y la asenapina se unen con potencia similar a los receptores $\alpha_1$ y $D_2$. (B) Todas las *donas* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) se unen al receptor $\alpha_1$. En particular, la risperidona y la iloperidona se unen con mayor potencia a $\alpha_1$ que a $D_2$. (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la carípracina tienen cierta potencia de unión en el receptor $\alpha_1$.

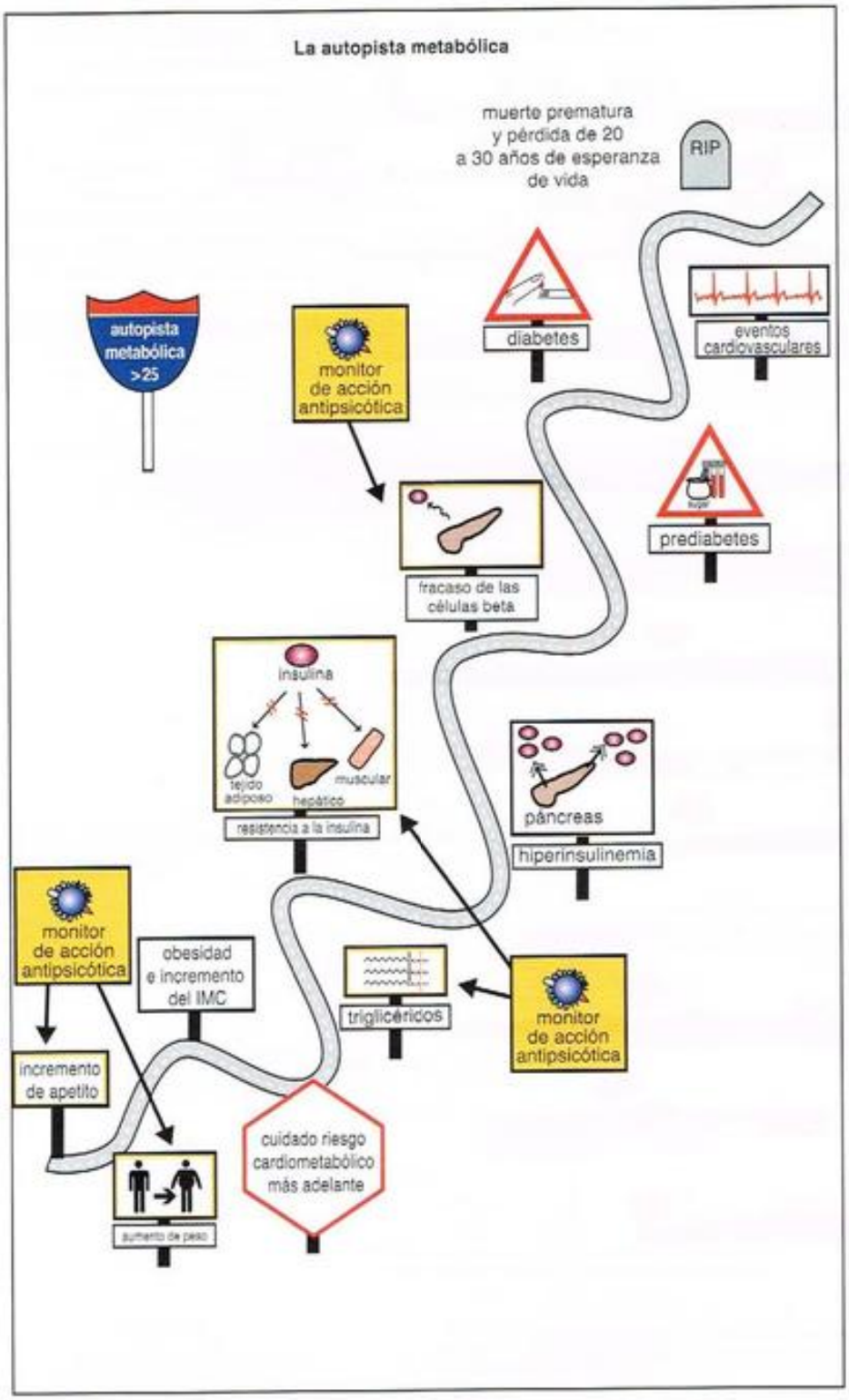



**Figura 5-41. Control en la autovía metabólica.** Puntos de control de los antipsicóticos por parte de los psicofarmacólogos en la autovía metabólica. Las fases principales de la autovía metabólica en las que los antipsicóticos pueden producir riesgo cardiometabólico son los puntos donde las acciones de estos fármacos deben ser controladas. Así, hay por lo menos "desviaciones" por donde el riesgo cardiometabólico de algunos antipsicóticos atípicos puede entrar en la autovía metabólica (aquí mostradas). Primero, el aumento del apetito y el aumento de peso pueden dar lugar a un elevado índice de masa corporal (IMC) y finalmente obesidad. Por eso es preciso controlar peso e IMC aquí. Segundo, los antipsicóticos atípicos pueden provocar resistencia a la insulina por un mecanismo desconocido; esto puede ser detectado mediante medición de los niveles plasmáticos de triglicéridos en ayuno. Finalmente, los antipsicóticos atípicos pueden causar una aparición repentina de cetoacidosis diabética (CA) o síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH) mediante mecanismos desconocidos, posiblemente incluyendo el bloqueo de receptores colinérgicos $M_3$. Esto puede ser detectado informando a los pacientes de los síntomas de CA/SHH y midiendo los niveles de glucosa en ayunas.

que tienen potentes propiedades antihistaminérgicas (Figura 5-39) y potentes propiedades antagonistas $5HT_{2C}$ (Figura 5-29), sobre todo clozapina, olanzapina, quetiapina, y el antidepresivo mirtazapina (explicado en el Capítulo 7).

Sin embargo, ahora parece que el riesgo cardiometabólico de ciertos antipsicóticos atípicos no puede ser explicado simplemente por el aumento del apetito y el aumento de peso, incluso si, ciertamente, representan los primeros pasos hacia las complicaciones cardiometabólicas. Es decir, algunos antipsicóticos atípicos pueden elevar los niveles de triglicéridos en ayunas y causar un aumento de la resistencia a la insulina de una forma que no puede ser explicada solo por el aumento de peso. Cuando se produce dislipidemia y resistencia a la insulina el paciente se desplaza por la autovía metabólica hacia la dia-

betes y la enfermedad cardiovascular (Figura 5-41). Aunque esto se da en muchos pacientes con aumento de peso solamente, también se da en algunos pacientes que toman antipsicóticos atípicos y antes de una ganancia de peso significativa, como si hubiera una acción aguda mediada por receptor de estos fármacos sobre la regulación insulínica.

Este hipotético mecanismo viene indicado como receptor "X" en el icono de fármaco en la Figura 5-36 y en los iconos de los agentes que teóricamente tendrían esta acción sobre la resistencia a la insulina y los triglicéridos en ayunas presentada más adelante en este capítulo. Hasta la fecha, el mecanismo de este aumento de la resistencia a la insulina y elevación de triglicéridos en ayunas ha sido investigado con atención, pero aún se resiste a ser identificado. La rápida elevación de triglicéridos en ayunas tras la iniciación de algunos antipsicóticos, y la rápida caída de triglicéridos en ayunas tras la interrupción de esos fármacos, sugiere ciertamente que hay un mecanismo farmacológico desconocido que causa estos cambios, aunque no deja de ser algo especulativo. Las acciones hipotéticas de antipsicóticos atípicos con esta posible acción de receptor se muestran en la Figura 5-42, donde el

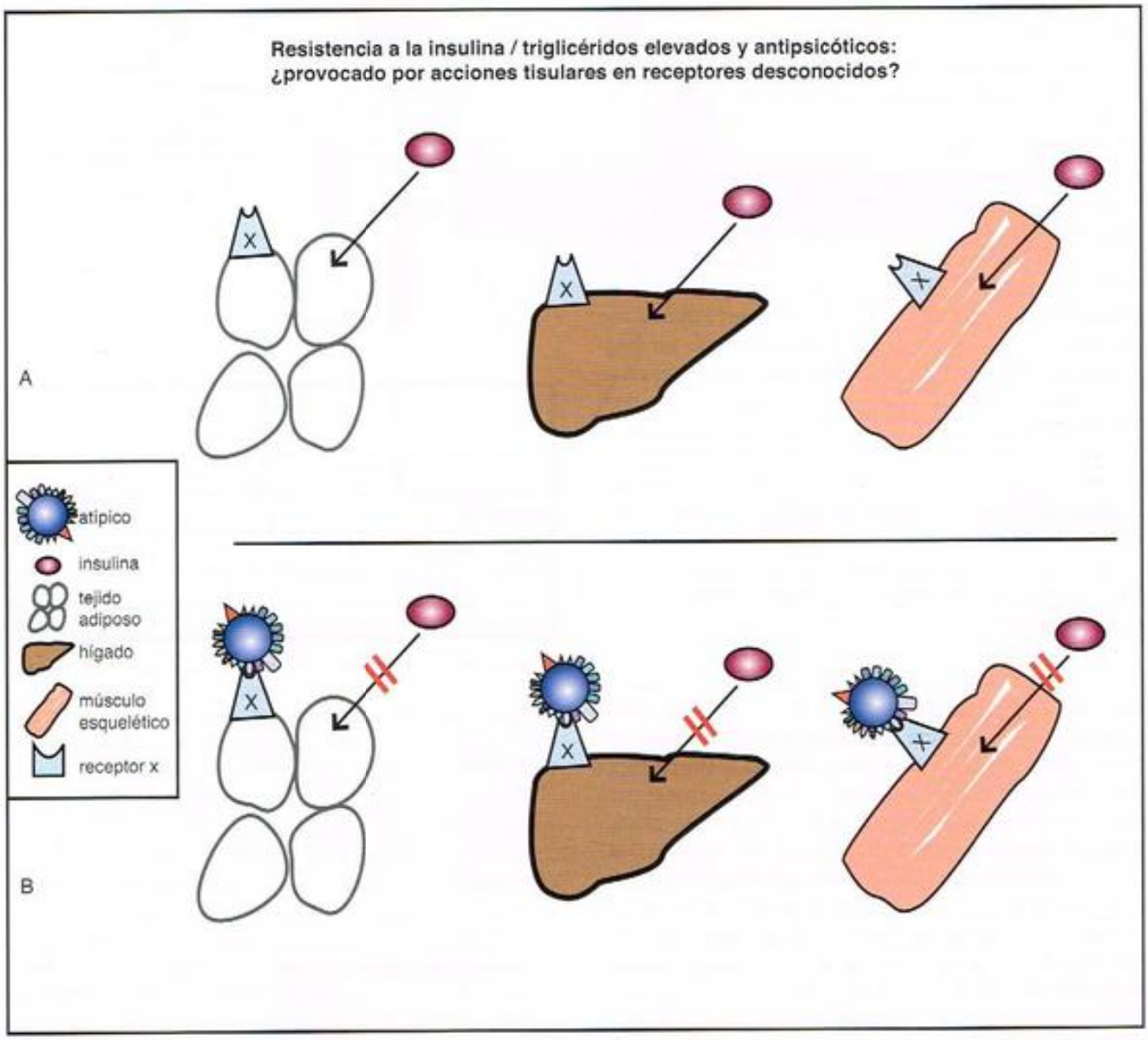


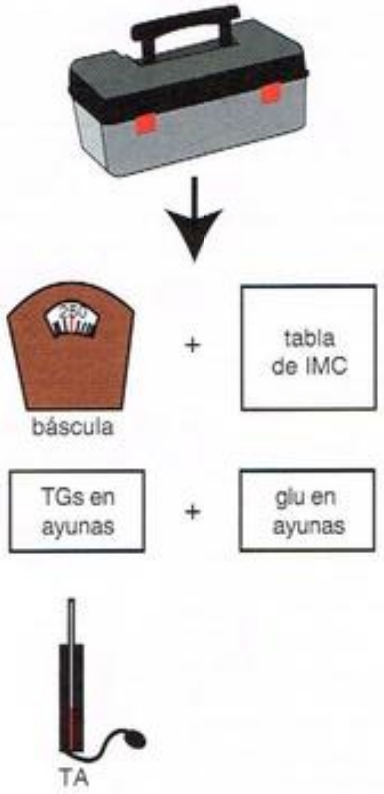

**Figura 5-42. Resistencia a la insulina, triglicéridos elevados y antipsicóticos: ¿provocado por acciones tisulares en receptores desconocidos?** Algunos antipsicóticos atípicos pueden dar lugar a resistencia a la insulina y triglicéridos elevados independientemente del aumento de peso, aunque el mecanismo aún no está bien establecido. Esta figura representa un mecanismo hipotético en el que un antipsicótico se une al receptor X en tejido adiposo, hígado, y músculo esquelético para provocar resistencia a la insulina.

tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético desarrollan resistencia a la insulina en respuesta a la administración de ciertos fármacos antipsicóticos (por ej., fármacos de alto riesgo aunque no fármacos "metabólicamente amigables" de bajo riesgo) por lo menos en ciertos pacientes. Independientemente de cuál sea el mecanismo de este efecto, está claro que los triglicéridos en ayunas y la resistencia a la insulina pueden ser significativamente elevados en algunos pacientes que toman ciertos antipsicóticos, y esto aumenta el riesgo cardiometabólico; además, desplaza a estos pacientes por la autovía metabólica (Figura 5-41) y funciona como otro paso por la cuesta abajo hacia el destino fatal de eventos cardiovasculares y muerte prematura. Esto no ocurre en todos los pacientes que toman cualquier antipsicótico; el desarrollo de este problema puede ser detectado mediante seguimiento (Figura 5-43) y así puede ser gestionado fácilmente cuando se produce (Figura 5-44).

Hay otro problema cardiometabólico raro pero que pone la vida en peligro relacionado con los antipsicóticos atípicos: concretamente, una relación con la aparición repentina de cetoacidosis diabética (CA) o el síndrome hiperosmolar hiperglucémico asociado (SHH). El mecanismo de esta complicación se encuentra bajo una intensa investigación y probablemente sea complejo y multifactorial. En algunos casos, puede resultar que pacientes con resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes no diagnosticadas, en un estado de hiperinsulinemia compensada en la autovía metabólica (Figura 5-41), cuando reciben un antipsicótico atípico, quedan descompensados por algún mecanismo farmacológico asociado a estos fármacos. Dado el riesgo de CA/SHH, es importante saber la ubicación del paciente en la autovía metabólica antes de prescribir un antipsicótico, especialmente si el paciente tiene hiperinsulinemia, prediabetes, o diabetes. También es importante controlar (Figuras 5-41 y 5-43) y gestionar (Figura 5-44) estos factores de riesgo.

Específicamente, hay por lo menos tres paradas en la autovía metabólica en las que el psicofarmacólogo debería hacer el seguimiento del paciente que toma un antipsicótico atípico y gestionar el riesgo cardiometabólico de los antipsicóticos atípicos (Figura 5-41). Esto empieza con un control del peso e índice de masa corporal para detectar aumento de peso, y control de la glucosa en ayunas para detectar el desarrollo de diabetes (Figuras 5-41 y 5-43). También significa que hay que establecer una línea basal de los niveles de triglicéridos en ayunas y determinar si hay historia familiar de diabetes. La segunda acción es controlar si los antipsicóticos atípicos están causando dislipidemia y aumento de la resistencia a la insulina, midiendo los niveles de triglicéridos en ayunas antes y después de poner en marcha un antipsicótico atípico (Figura 5-41). Si el índice de masa corporal o los triglicéridos en ayunas aumenta significativamente, se debería plantear un cambio a un antipsicótico diferente que no cause estos problemas. En pacientes obesos, con dislipidemia y en estado prediabético o diabético, es especialmente importante controlar la tensión arterial, la glucosa en ayunas y la circunferencia a la altura de la cintura antes y después de iniciar un antipsicótico atípico. Las buenas prácticas apuntan a un seguimiento de estos parámetros en todo paciente que tome un antipsicótico atípico.

**Caja de herramientas del psicofarmacólogo para el control metabólico**




| DIAGRAMA Juan Nadie | | | |
|---|---|---|---|
| | valor inicial | visita 1 | visita 2 |
| peso/IMC | | | |
| TGs en ayunas | | | |
| glu en ayunas | | | |
| TA | | | |

**Figura 5-43. Caja de herramientas para el control metabólico.** La caja de herramientas del psicofarmacólogo para el control metabólico incluye elementos para el seguimiento de cuatro parámetros principales: peso/índice de masa corporal (IMC), triglicéridos en ayunas (TGs), glucosa en ayunas (glu) y tensión arterial (TA). Estos elementos son simplemente un gráfico que se inicia a la llegada del paciente, con registros en cada visita, una báscula, una tabla de IMC para convertir el peso a IMC, un esfigmomanómetro para la tensión arterial y resultados de laboratorio para triglicéridos en ayunas y glucosa en ayunas.

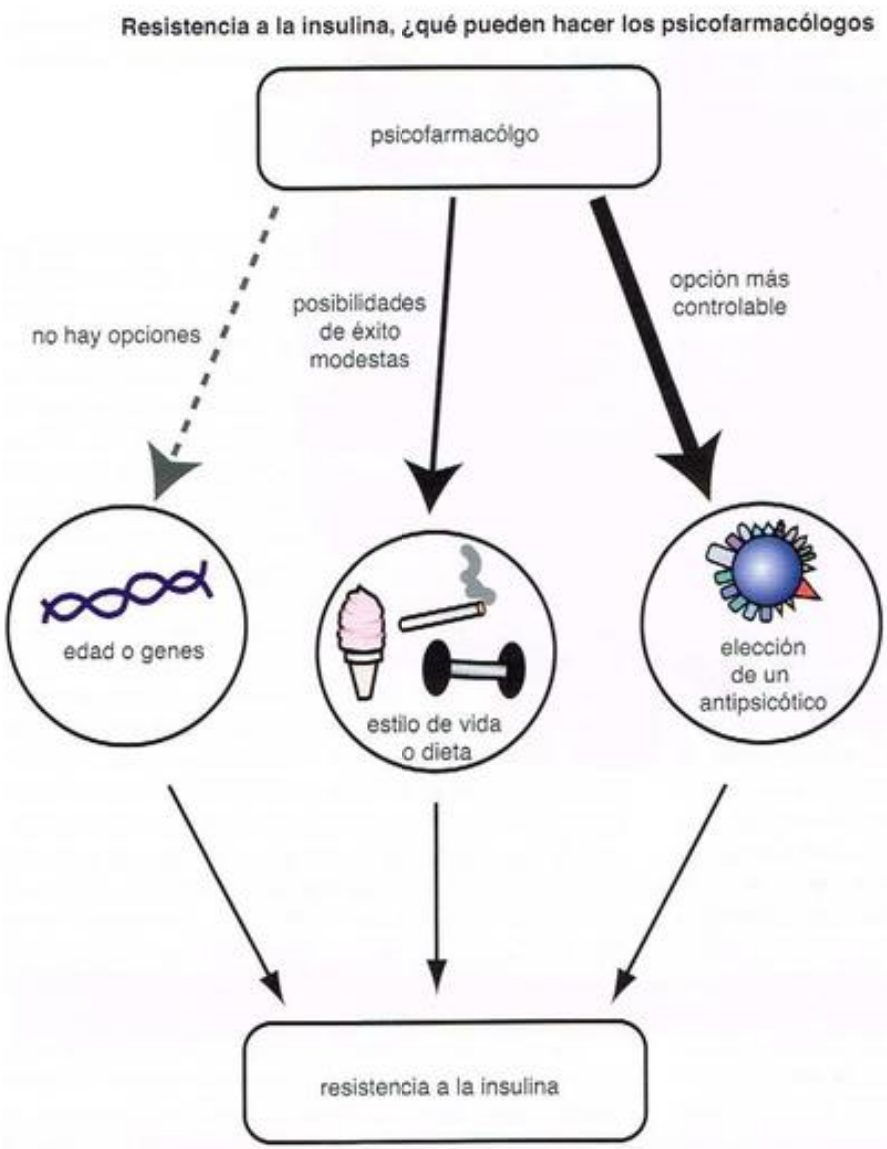



**Figura 5-44. Resistencia a la insulina, ¿qué pueden hacer los psicofarmacólogos?** Varios factores influyen sobre si un individuo desarrolla o no resistencia a la insulina, algunos son manejables por el psicofarmacólogo y otros no. Los factores no gestionables incluyen la carga genética y la edad, mientras que otros moderadamente gestionables son el estilo de vida (ejercicio, dejar de fumar, la dieta…). Los psicofarmacólogos ejercen su mayor influencia sobre la resistencia a la insulina a través de la selección de antipsicóticos que puedan o no producir esa resistencia.

En pacientes de alto riesgo, resulta especialmente importante vigilar la aparición de CA/SHH y si es posible, reducir ese riesgo manteniendo al paciente con un antipsicótico que tenga un menor riesgo cardiometabólico. En pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con riesgo de, o con fallo de célula β pancreática manifestado a través de hiperinsulinemia, prediabetes, o diabetes, glucosa en ayunas y otros parámetros químicos y clínicos, se puede hacer un seguimiento para detectar los primeros signos de CA/SHH, que suele ser raro pero potencialmente fatal.

La caja de herramientas metabólicas del psicofarmacólogo es bastante sencilla (Figura 5-43). Incluye un diagrama que registra quizá tan solo cuatro parámetros a lo largo del tiempo, especialmente antes y después de los cambios de un antipsicótico a otro, o conforme evolucionen nuevos factores de riesgo. Estos cuatro parámetros son: peso (como índice de masa corporal), triglicéridos en ayunas, glucosa en ayunas y tensión arterial.

La gestión de los pacientes con riesgo de enfermedad cardiometabólica puede ser baste simple también, aunque los pacientes que ya han desarrollado dislipidemia, hipertensión, diabetes y enfermedad cardiaca probablemente requerirán una gestión de estos problemas a cargo de un especialista. Sin embargo, el psicofarmacólogo queda con un conjunto muy simple de opciones para gestionar a los pacientes con riesgo cardiometabólico y que reciben la prescripción de un antipsicótico atípico (Figura 5-44). Los factores principales que determinan si un paciente progresa por la autovía metabólica hacia una muerte prematura incluyen aquellos que no son gestionables (por ej., la carga genética del paciente

y la edad), aquellos que son moderadamente gestionables (por ej., cambio de estilo de vida, como dieta, ejercicio y dejar de fumar) y aquellos que son más controlables, concretamente la selección del antipsicótico y quizá el cambio de uno que cause un aumento del riesgo en un paciente en particular, a uno cuyo control demuestre una reducción de ese riesgo.

## Propiedades farmacológicas de antipsicóticos concretos: las *pinas*, las *donas*, dos *pips* y un *rip*... y más

Aquí revisaremos algunas de las diferencias entre 17 agentes antipsicóticos seleccionados, a partir del arte y la ciencia de la psicofarmacología. Para más detalles sobre la prescripción de estos fármacos concretos se puede consultar la *Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guía del prescriptor* y otras referencias estándar. Las propiedades farmacológicas representadas en los iconos mostrados en la siguiente sección son conceptuales y exactamente cuantitativas y se muestran de dos formas: una clasificación de las potencias de unión en una franja por debajo y un icono que contiene las propiedades de unión más importantes. Para cada fármaco, estas son las mismas franjas mostradas anteriormente en este capítulo en varias figuras que contienen todos los fármacos en las diversas categorías (por ej., Figura 5-24). Como anteriormente, la unión potente se muestra a la izquierda del valor para el receptor $D_2$, la unión menos potente se muestra a la derecha. Estos agentes se dosifican en el tratamiento de psicosis para ocupar un 60% o más de los receptores $D_2$ (Figura 5-23). Así, todos los receptores a la izquierda de $D_2$ tienen una ocupación de en torno al 60% o más en los niveles de dosificación antipsicótica. Para los receptores a la izquierda de $D_2$, también hay acciones sobre el receptor que en potencia son clínicamente relevantes, incluso a dosis por debajo de las empleadas para tratar psicosis. Los receptores a la derecha de $D_2$ tienen una ocupación a un nivel inferior al 60% a niveles de dosificación antipsicótica. Los que se encuentran dentro de un orden de magnitud de potencia de $D_2$ se muestran a la derecha de $D_2$ y potencialmente tiene una acción clínica relevante a pesar de tener niveles de ocupación menores que los receptores $D_2$, que disminuyen conforme el receptor se sitúa más a la derecha y también por debajo de los niveles de dosificación antipsicótica. Lo importante es que no hay dos antipsicóticos atípicos que tengan exactamente los mismos perfiles de unión farmacológicos, incluso aunque muchas de sus propiedades se solapen. Merece la pena señalar las propiedades farmacológicas distintivas de cada antipsicótico atípico para asignar el mejor agente antipsicótico a cada paciente individual.

### Las *pinas*

#### Clozapina

La clozapina es un antagonista serotoninérgico $5HT_{2A}$/dopaminérgico $D_2$ (ASD) (Figura 5-45) que es considerado como el antipsicótico atípico "prototípico" y tiene uno de los perfiles farmacológicos más complejos de todos los antipsicóticos atípicos. Aunque los antipsicóticos generalmente se dosifican para obtener una ocupación de aproximadamente el 60% de los receptores $D_2$ (Figura 5-23), esto podría ser menor para la clozapina por motivos que aún se desconocen. La clozapina fue el primer antipsicótico que se definió como "atípico", y por lo tanto como causante de pocos, si es que de algún, efecto secundario extrapiramidal, no causante de disquinesia tardía y no elevador de la prolactina. A pesar de su compleja psicofarmacología, estas propiedades atípicas estaban relacionadas con la presencia de antagonismo serotoninérgico $5HT_{2A}$ añadido al antagonismo dopaminérgico $D_2$ de los antipsicóticos convencionales, y esto se ha convertido en la característica prototípica de unión del conjunto de la clase de antipsicóticos atípicos, concretamente el antagonismo $5HT_{2A}$ combinado con antagonismo $D_2$. Sin embargo, es interesante observar el patrón de unión para los diversos receptores de clozapina (Figura 5-45) y cómo la clozapina realmente tiene una potencia superior para tantos de ellos que la potencia que tienen incluso para los receptores $D_2$.

En cualquier caso, la clozapina es el antipsicótico atípico más reconocido como particularmente efectivo cuando otros agentes antipsicóticos fallan, y por tanto, es el "patrón oro" de la eficacia en la esquizofrenia. También puede tener un lugar particular en el tratamiento de la agresividad y la violencia en pacientes psicóticos. Se desconoce qué propiedad farmacológica lleva a este nivel de eficacia, pero no parece probable que sea simplemente el antagonismo serotoninérgico 2A, dado que la clozapina puede mostrar mayor eficacia que otros antipsicóticos atípicos que comparten esta propiedad farmacológica. Aunque algunos pacientes tratados con clozapina pueden ocasionalmente experimentar un "despertar" (en el sentido de Oliver Sachs), caracterizado por un retorno a un nivel próximo al normal tanto cognitivo como interpersonal así como de su funcionamiento diario y no sólo de los síntomas positivos de la psicosis, esto es desafortunadamente raro. Sin embargo, de todas formas el hecho de que se pueda observar ese despertar da esperanza a la posibilidad de que algún día pueda alcanzarse un estado de bienestar en la esquizofrenia con la mezcla correcta de mecanismos farmacológicos. Estos despertares se han

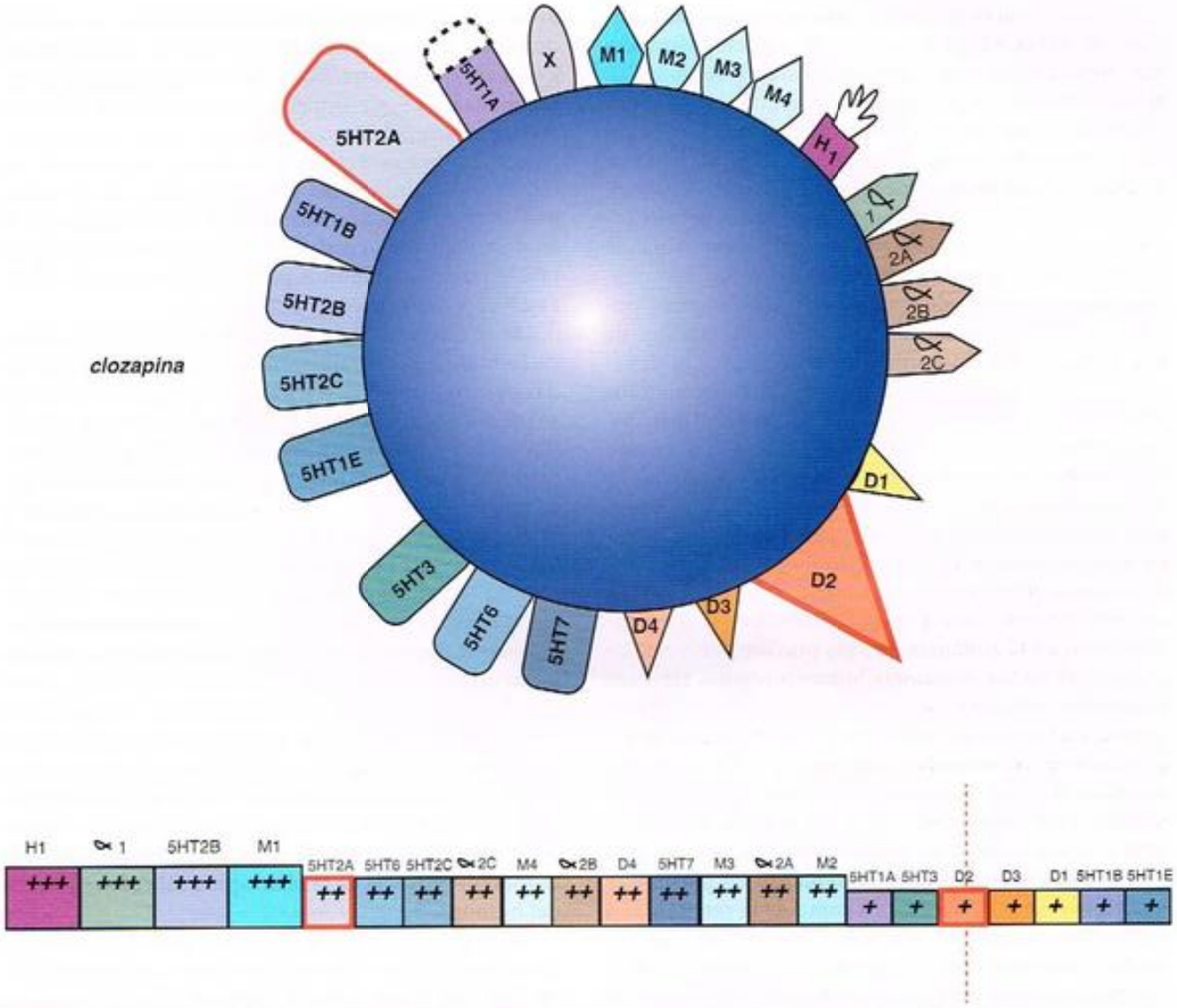



**Figura 5-45. Perfil farmacológico y de unión de la clozapina.** Las propiedades de unión más destacadas de la clozapina se representan aquí; tal vez sea una de las carteras de unión más complejas de toda la psicofarmacología. Las propiedades de unión de la clozapina varían en gran medida según la técnica y especies y de un laboratorio a otro. Este icono presenta un consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la clozapina, que son constantemente revisadas y actualizadas. Además del antagonismo $5HT_{2A}$-$D_2$ (propiedades ASD), se han identificado otras muchas propiedades de unión para la clozapina, siendo la mayoría más potentes que su unión al receptor $D_2$. Se desconoce cuál de estas contribuye a la especial eficacia de la clozapina o a sus efectos secundarios exclusivos

observado en ocasiones con el tratamiento con otros antipsicóticos atípicos pero casi nunca en relación con el tratamiento antipsicótico convencional.

La clozapina es también el único antipsicótico con el que se ha visto una reducción en el riesgo de suicidio en la esquizofrenia. Puede ser especialmente útil para sofocar la violencia y la agresividad en casos difíciles y puede de hecho reducir la gravedad de la disquinesia tardía, especialmente en intervalos de tratamiento a largo plazo. Aunque de hecho la clozapina es un ASD, el mecanismo de su aparente perfil de eficacia elevada comparada con otros antipsicóticos sigue siendo un tema que suscita un intenso debate. Obviamente, va más allá del antagonismo $5HT_{2A}$-$D_2$ compartido por muchos agentes, pero la pregunta sigue abierta: ¿es el conjunto único de propiedades de unión a receptor de la clozapina lo que aporta su sólida eficacia, o se trata más bien de algún mecanismo desconocido?

La clozapina es también el único antipsicótico asociado al mayor riesgo de desarrollar una complicación que pone la vida en peligro, ocasionalmente fatal, en el 0,5%-2% de los pacientes: la agranulocitosis. Por este motivo, los pacientes deben tener un seguimiento de sus recuentos sanguíneos durante todo el tratamiento. La clozapina, especialmente a altas dosis, incrementa el riesgo de convulsiones. Puede ser muy sedativa, provocar excesiva salivación, y está asociada con un riesgo incrementado de miocarditis así como con un mayor grado de ganancia de peso; además, posiblemente tenga el mayor riesgo cardiometabólico de entre todos los antipsicóticos. De esta forma, la clozapina puede tener la mayor eficacia pero también los mayores efectos secundarios de todos los antipsicóticos atípicos.

A causa del riesgo de estos efectos secundarios, de forma general, no se considera a la clozapina como una primera opción de tratamiento sino que se emplea cuando otros antipsicóticos no tienen éxito. El mecanismo por el cual la clozapina produce agranulocitosis, convulsiones y miocarditis es desconocido, mientras que la ganancia de peso puede estar asociada al bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 y los receptores $5HT_{2C}$ (Figuras 5-29A, 5-36, 5-39A). La sedación está probablemente asociada al potente antagonismo de los receptores muscarínicos $M_1$, histaminérgicos $H_1$ y adrenérgicos $\alpha_1$ (Figuras 5-36, 5-39A, 5-40A). La clozapina está entre los antipsicóticos más destacados a la hora de incrementar el riesgo cardiometabólico, incluyendo el incremento en plasma de los triglicéridos en ayunas así como de la resistencia a la insulina por un mecanismo farmacológico desconocido (receptor X en la Figura 5-42). Debido a estos efectos secundarios y el trastorno de los análisis de sangre, el uso de la clozapina es escaso en la práctica clínica, quizás demasiado. Es importante no perder el "arte" de cómo y a quién prescribir la clozapina, ya que esta sigue siendo una potente intervención terapéutica para muchos pacientes.

### Olanzapina

Aunque este agente tiene una estructura química parecida a la de la clozapina y es también un ASD, es más potente que la clozapina y tiene varias características farmacológicas (Figura 5-46) y clínicas diferenciadoras. La olanzapina es "atípica" porque generalmente no causa SEP, no solo a dosis antipsicóticas moderadas sino incluso a dosis mayores. La olanzapina carece de las propiedades sedantes tan extremas de la clozapina, pero puede, en cierto modo, sedar a algunos pacientes, dado que posee propiedades antagonistas sobre los receptores muscarínicos $M_1$, histamínicos $H_1$ y adrenérgicos $\alpha_1$ (Figuras 5-36, 5-39A, 5-40A). La olanzapina no suele aumentar los niveles de prolactina. Está asociada de forma consistente a ganancia de peso, quizá debido a sus propiedades antagonistas $5HT_{2C}$ y antihistamínicas (Figura 5-36 y 5-46). Es el antipsicótico con mayor riesgo cardiometabólico, dado que aumenta de forma importante los triglicéridos en ayunas y la resistencia a la insulina por un mecanismo farmacológico desconocido que se ha postulado como activo para algunos antipsicóticos, por lo menos en algunos pacientes (receptor X, Figuras 5-42 y 5-46).

Se tiende a usar a la olanzapina en dosis superiores (> 15 mg/día) a las originalmente estudiadas y aprobadas para su comercialización 10-15 mg/día), dado que se piensa que dosis más elevadas podrían estar asociadas no solo con mayor eficacia (mejoría de los síntomas clínicos) sino también con mayor efectividad (resultado clínico basado en el balance entre seguridad y eficacia), especialmente en entornos institucionales donde la dosis puede superar 40 mg/día con un uso fuera de ficha. La olanzapina no solo mejora el humor en la esquizofrenia sino también en el trastorno bipolar y en la depresión resistente a tratamiento, particularmente cuando se combina con antidepresivos como la fluoxetina. Quizás las propiedades antagonistas $5HT_{2C}$ de la olanzapina, junto con sus propiedades más débiles de antagonista 5HT7 y $\alpha_1$ (Figuras 5-36 y 5-46), especialmente cuando se combinan con las propiedades antagonistas $5HT_{2C}$ del antidepresivo fluoxetina (Capítulo 7), puedan explicar algunos aspectos de la aparente eficacia de la olanzapina sobre los síntomas del humor.

Para pacientes con ganancia de peso importante o para aquellos que desarrollan riesgo cardiometabólico significativo, como dislipidemia (triglicéridos en ayunas elevados) o diabetes, la olanzapina debe ser considerada como un agente de segunda línea. La olanzapina puede, sin embargo, ser considerada una elección apropiada cuando los antipsicóticos con una baja propensión a la ganancia de peso o a las alteraciones cardiometabólicas fracasan y no alcanzan una eficacia suficiente, dado que a menudo puede tener una eficacia superior a otros agentes en determinados pacientes, sobre todo con dosis más altas en entornos institucionales. La decisión de usar un antipsicótico atípico requiere monitorizar no solo la eficacia sino también los riesgos, incluyendo los riesgos cardiometabólicos, y es un *ten con ten* entre los riesgos y los beneficios; además, debe determinarse de forma individual en cada paciente y en cada fármaco. La olanzapina está disponible en formato bucodispersable, como inyección intramuscular aguda, y como *depot* intramuscular con acción prolongada durante 4 semanas.

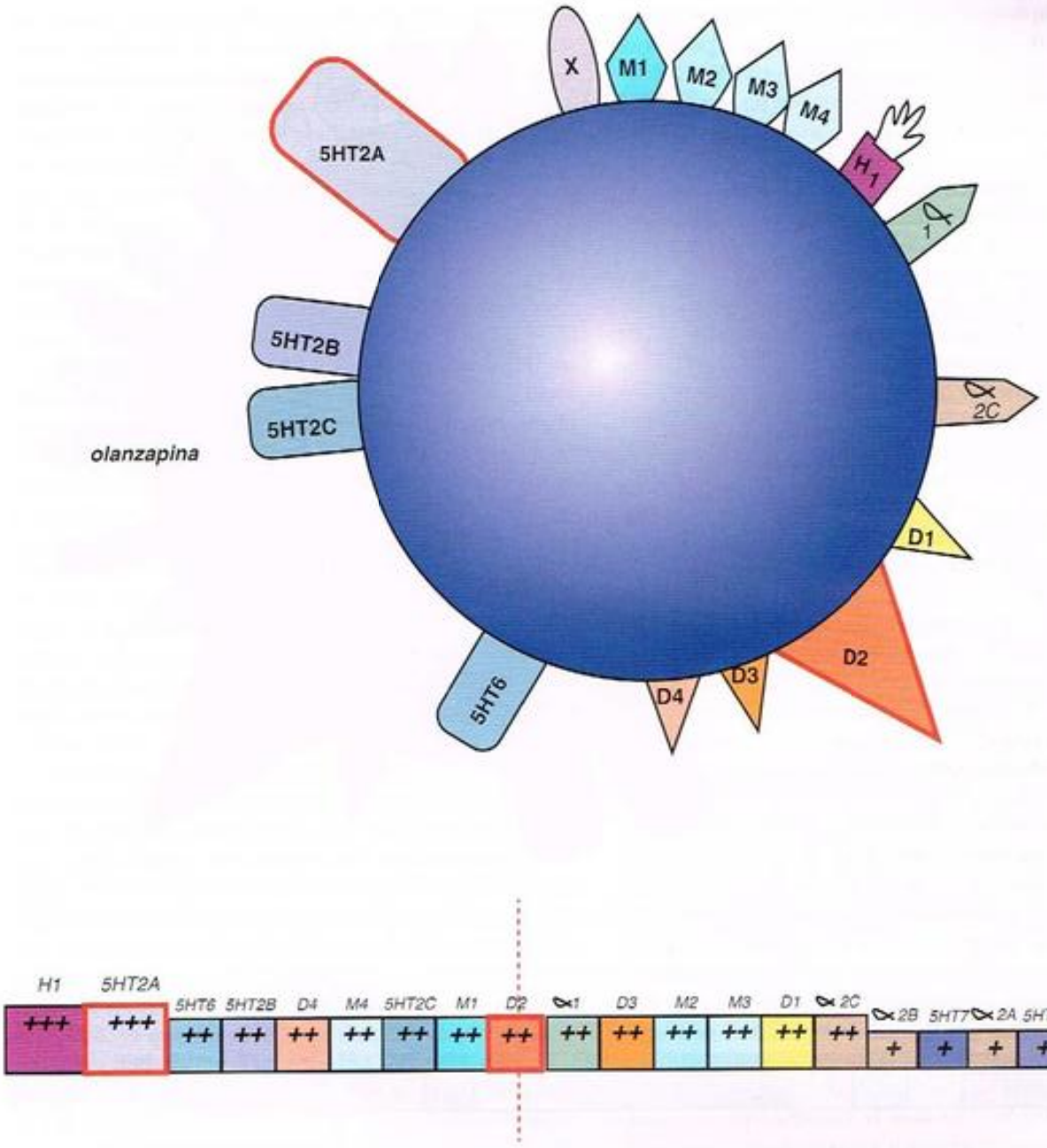



**Figura 5-46. Perfil farmacológico y de unión de la olanzapina.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la olanzapina. Tiene una compleja farmacología, a veces solapada con la clozapina. La olanzapina se une a varios receptores con más potencia que al receptor $D_2$; de hecho, su mayor potencia de unión es para los receptores de histamina $H_1$ y serotonina $5HT_{2A}$. Las propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ pueden a contribuir a su eficacia sobre el humor y los síntomas cognitivos, aunque sumadas a sus propiedades antihistamínicas $H_1$ también pueden contribuir a la propensión de olanzapina a causar aumento de peso. Como ha sido explicado a lo largo de este capítulo, al igual que los otros antipsicóticos atípicos, las propiedades de unión varían en gran medida con cada técnica y en cada laboratorio; son constantemente revisadas y actualizadas.

## Quetiapina

La quetiapina tiene una estructura química similar a la de la clozapina y es un ASD, pero tiene varias propiedades farmacológicas diferenciadoras, especialmente con diferentes dosis y con diferentes formulaciones orales (Figura 5-47). Las acciones farmacológicas netas de la quetiapina en realidad se deben a las acciones combinadas de su metabolito activo, la norquetiapina. La norquetiapina tiene propiedades farmacológicas únicas respecto a la quetiapina, especialmente la inhi-

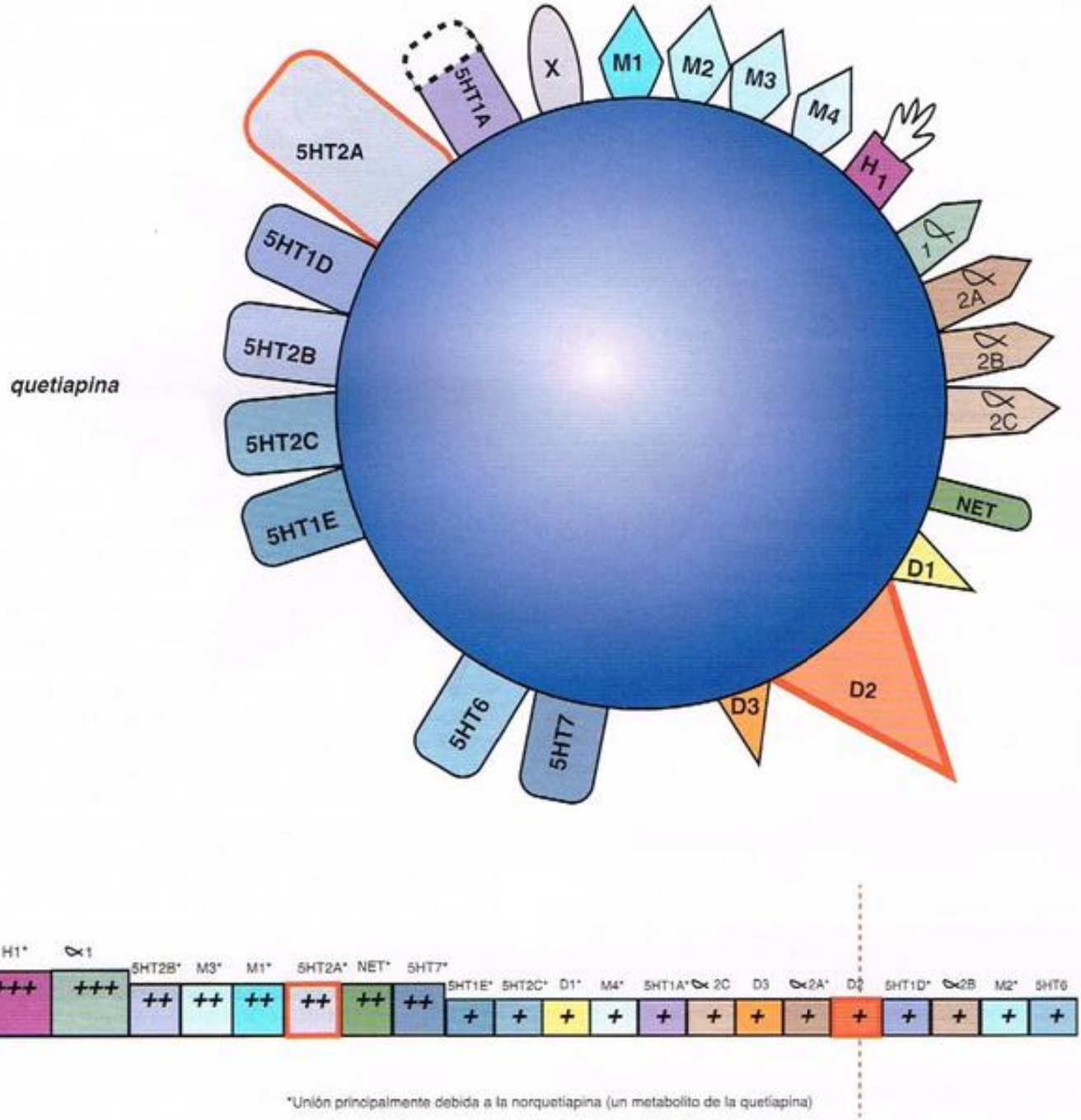



**Figura 5-47. Perfil farmacológico y de unión de la quetiapina.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la quetiapina más norquetiapina. En realidad, la quetiapina no tiene una unión especialmente potente a los receptores $D_2$. Las prominentes propiedades antagonistas $H_1$ de la quetiapina probablemente contribuyan a su capacidad para reforzar el sueño, lo que también contribuye a su capacidad de mejorar los trastornos del sueño en la depresión bipolar y unipolar así como en los trastornos de ansiedad. Sin embargo, esta propiedad también puede contribuir a la sedación diurna, especialmente cuando se combina con sus propiedades de antagonismo muscarínico $M_1$ y adrenérgico $\alpha_1$. Recientemente, se ha identificado la norquetiapina, un metabolito de la quetiapina potencialmente importante; la norquetiapina puede contribuir a acciones adicionales sobre los receptores, tal como se indica en el perfil de unión con un asterisco. Las acciones agonistas parciales $5HT_{1A}$, la inhibición del transportador de norepinefrina (NET) y las acciones antagonistas $5HT_{2C}$ pueden contribuir a las propiedades de mejora del humor así como de mejora cognitiva de la quetiapina. Sin embargo, las acciones antagonistas $5HT_{2C}$ combinadas con el antagonismo $H_1$ pueden contribuir al aumento de peso. Las acciones de antagonista colinérgico pueden provocar efectos secundarios anticolinérgicos. Al igual que en los otros antipsicóticos atípicos comentados en este capítulo, las propiedades de unión varían mucho con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

bición del transportador de norepinefrina (NET) (es decir, inhibición de la recaptación de norepinefrina), sino también antagonismo $5HT_7$, $5HT_{2C}$ y $\alpha_2$ así como acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$, que podrían contribuir al perfil clínico global de la quetiapina, especialmente a sus sólidos efectos antidepresivos (Figura 5-47). La quetiapina tiene un conjunto de propiedades de unión muy complejo a numerosos receptores de neurotransmisores, muchos de los cuales tienen potencia de unión superior que al receptor $D_2$ y esto podría explicar por qué este fármaco parece ser mucho más que un simple antipsicótico.

**¿Diferentes fármacos con diferentes formulaciones?** La quetiapina es un agente muy interesante, dado que actúa como varios fármacos diferentes, dependiendo de la dosis y de la formulación. La quetiapina se presenta como formulación de liberación inmediata (IR) y como formulación de liberación prolongada (XR). La formulación IR tiene un inicio de acción relativamente rápido y una breve duración de acción, aunque la mayoría de los pacientes solo necesitan tomarla una vez al día y normalmente la toman por la noche porque la quetiapina es más sedante al poco de tomarla, debido en gran medida a sus propiedades antihistamínicas. En cierto modo, esto lo convierte en un hipnótico ideal, aunque no en un antipsicótico ideal.

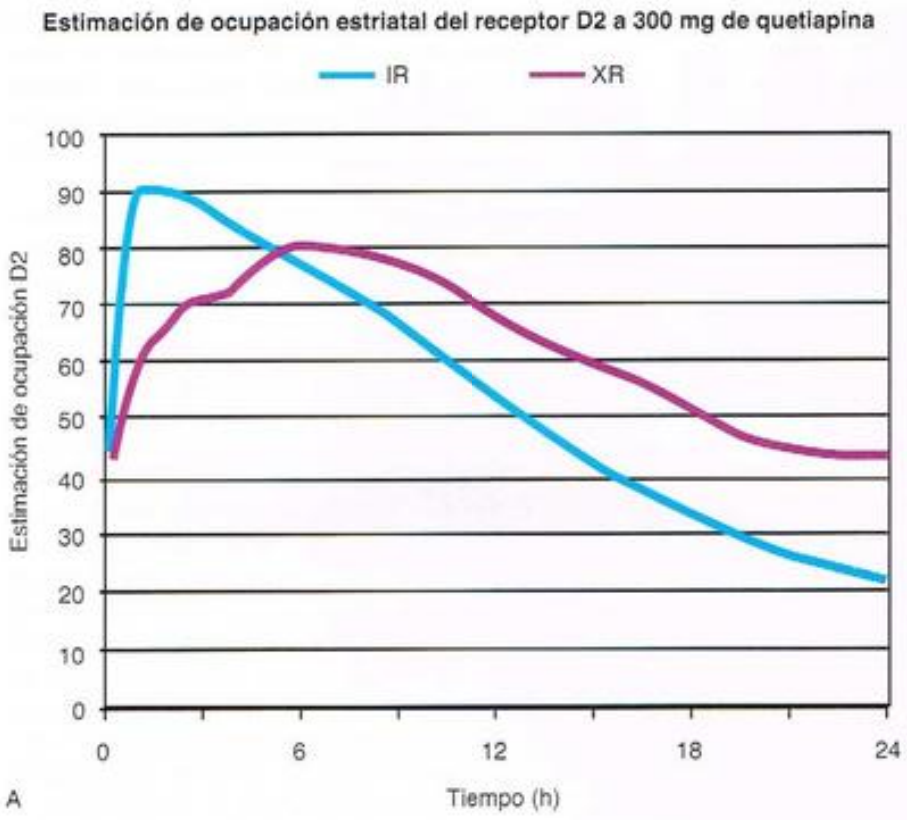
A 300 mg al día, probablemente la mínima dosis antipsicótica efectiva, la quetiapina IR ocupa rápidamente más del 60% de los receptores $D_2$, suficiente para la acción antipsicótica, pero después cae rápidamente por debajo del 60% (Figura 5-48A). Esto significa que el efecto antipsicótico se desgastaría tras unas pocas horas, o bien que necesitaría una dosificación de más de una vez al día o muy altas dosis para mantener una adecuada ocupación del receptor $D_2$ por encima del 60% para un día completo, ya que sus niveles de fármaco en plasma descienden rápidamente (Figura 5-48A). Por el contrario, a 300 mg al día, la formulación XR de quetiapina alcanza su máximo más lentamente, aunque tiene un inicio de acción suficientemente rápido del 60% de ocupación $D_2$ para ser efectivo y sin la sedación de quetiapina IR; además, su duración de acción por encima del 60% dura varias horas más que la quetiapina IR (Figura 5-48A).

A la dosis máxima de quetiapina generalmente empleada, excepto en casos de resistencia al tratamiento, 800 mg de quetiapina IR solo ocupan los receptores $D_2$ durante unas 12 horas por encima del umbral del 60%, con el consiguiente riesgo de aparición de síntomas al final del día; pero la quetiapina XR mantiene una ocupación de $D_2$ totalmente efectiva hasta la siguiente dosis 24 horas más tarde (Figura 5-48B). La formulación XR es, por tanto, ideal para un antipsicótico, con menor sedación en el pico de la dosis pero con una duración de acción de todo el día; sin embargo, la formulación XR no es ideal para un hipnótico, porque el pico se alcanza con mucho más retraso desde el momento de la administración, retrasando el inicio del sueño, y con bastante cantidad de fármaco residual presente cuando el paciente se levanta, aumentando la probabilidad de causar efectos de resaca.

**¿Diferente fármaco a dosis diferentes?** Si la farmacología de los agonistas parciales de $D_2$ como el aripiprazol sigue el proceder de *"Ricitos de Oro"* en su búsqueda del punto medio, la dosificación de la quetiapina correspondería a la de *los tres ositos* (Figura 5-49). El antipsicótico quetiapina es un *papá oso* de 800 mg, ideal en la formulación XR. El antidepresivo quetiapina es una *mamá osa* de 300 mg, también ideal en la formulación XR. El hipnótico sedante quetiapina es el *osito* de 50 mg, ideal en la formulación IR. A medida que las dosis son mayores, no solo se ocupan más y más receptores $D_2$, sino que compromete el bloqueo de receptores adicionales, con un desplazamiento hacia la derecha en la línea de receptores de la parte inferior de la Figura 5-47 conforme las dosis aumentan. La dosis menor actúa en los receptores que tienen la mayor afinidad a la quetiapina (a la izquierda en la línea de receptores en la parte inferior de la Figura 5-47).

Empezando por el *osito hijo*, solo son relevantes las propiedades de unión más potentes de la quetiapina, en el extremo izquierdo de la franja de la parte inferior de la Figura 5-47, especialmente las propiedades antihistamínicas $H_1$. Con la formulación IR, casi todos los receptores $H_1$ son bloqueados en cuestión de minutos desde la administración oral (Figura 5-50A), aumentando la probabilidad de aparición rápida del sueño, mientras que con la formulación XR (Figura 5-50B), este pico no se alcanza hasta casi el momento de levantarse, asumiendo que se tome la quetiapina en el momento de acostarse. Además, con la formulación IR, la quetiapina desciende rápidamente en cuanto a ocupación $H_1$, disminuyendo la probabilidad de resaca (Figura 5-50A), aunque esto es justo lo contrario para la formulación XR (Figura 5-50B). Las dosis correspondientes al *osito hijo*, no están aprobadas para uso como hipnótico y esta puede resultar una opción cara con riesgos metabólicos; por eso no se considera una opción de primera línea para el sueño. Téngase en cuenta que con cualquiera de las formulaciones, solo se bloquea un número muy pequeño de los receptores $5HT_{2C}$ relacionados con los antidepresivos y que el transportador de norepinefrina es bloqueado, lo cual es teóricamente insuficiente para una eficacia antidepresiva. Además, la cantidad de ocupación $D_2$ queda muy por debajo del umbral del 60%, por lo que es insuficiente también para una eficacia antipsicótica.

*Mamá osa*, es el *oso* sorpresa de varias formas. Aunque desarrollada como antipsicótico, se observó anecdóticamente que la quetiapina tenía efectos antidepresivos en pacientes deprimidos bipolares y unipolares, además



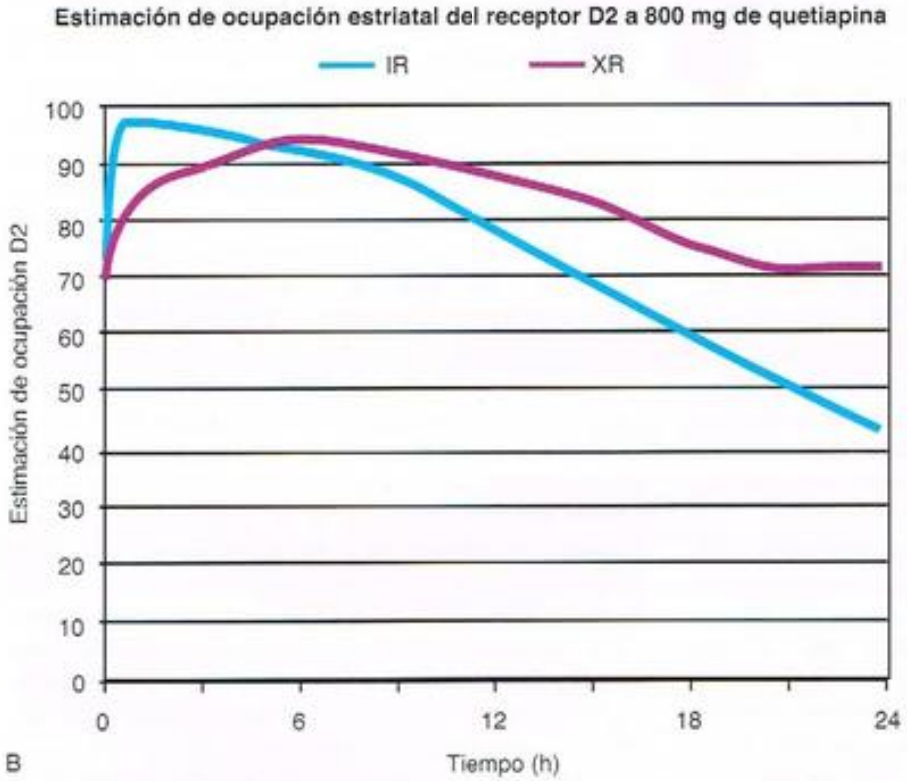




**Figura 5-48. Estimación de ocupación estriatal del receptor $D_2$ a diferentes dosis de quetiapina.** La ocupación estriatal de $D_2$ para su unión a quetiapina difiere según la dosis y la formulación. (A) A 300 mg de la formulación de liberación inmediata (IR), la ocupación del receptor $D_2$ alcanza su máximo rápidamente en aproximadamente el 90% y después cae bastante rápido. A 300 mg de la formulación de liberación prolongada (XR), la ocupación del receptor $D_2$ alcanza el máximo aproximadamente en un 80% tras seis horas y después presenta un descenso gradual en las siguientes 18 horas. (B) A 800 mg de la formulación IR, la ocupación del receptor $D_2$ alcanza el máximo pronto en casi un 100% y después cae bastante rápido, aunque no tan drásticamente como con la dosis inferior. A 800 mg de la formulación XR, la ocupación del receptor $D_2$ alcanza su máximo por encima del 90% tras seis horas y después presenta un descenso lento hasta aproximadamente el 70% en las siguientes 18 horas.

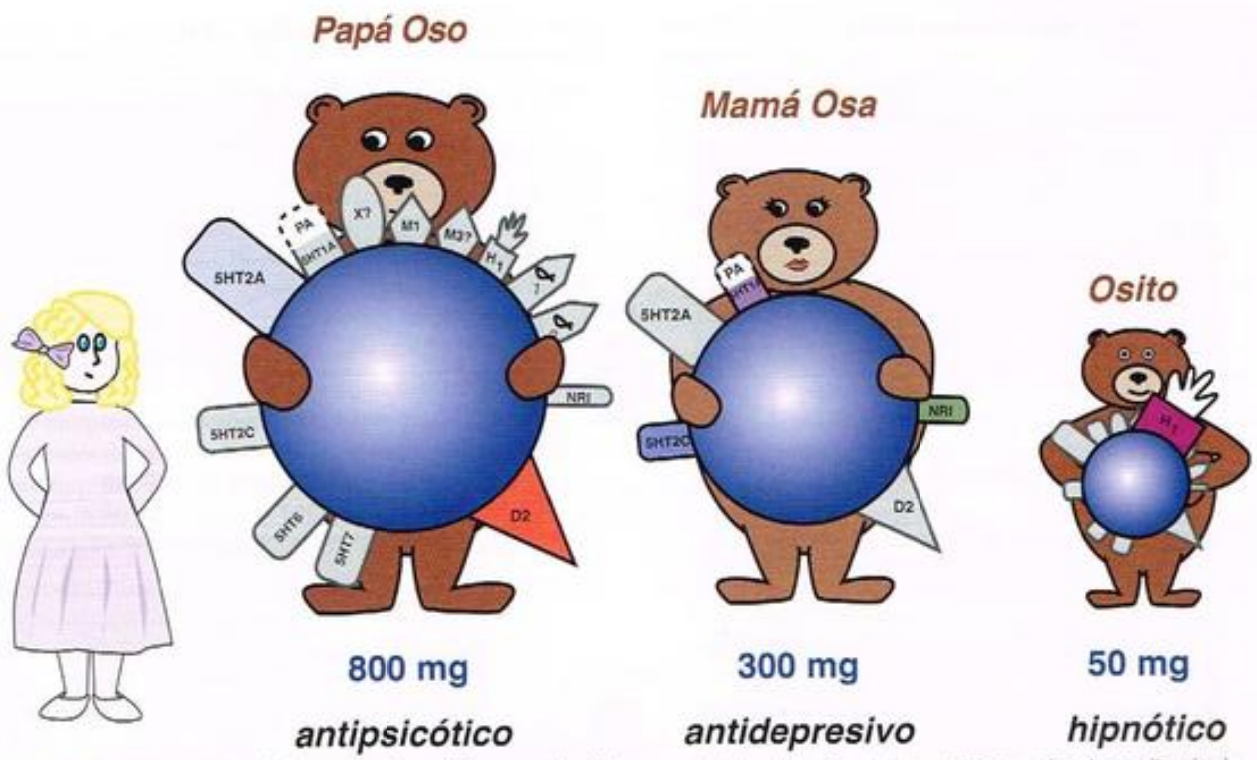



**Figura 5-49. Perfil de unión de la quetiapina a diferentes dosis.** Las propiedades de unión de la quetiapina varían dependiendo de la dosis empleada. A dosis antipsicóticas (es decir, hasta 800 mg/día), la quetiapina tiene un perfil de unión relativamente amplio, con acciones sobre muchos receptores serotoninérgicos, muscarínicos, y α-adrenérgicos. El bloqueo del receptor histamina 1 también está presente. A dosis antidepresivas (es decir, aproximadamente 300 mg/día), el perfil de unión de la quetiapina es más selectivo y consiste principalmente en acciones sobre los receptores $D_2$, $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ y $5HT_{1A}$ así como la inhibición del transportador de norepinefrina. A dosis hipnótico-sedantes (es decir, 50 mg/día), la propiedad farmacológica más prominente de la quetiapina es el antagonismo de histamina 1.

de ayudarles a dormir y en ausencia de síntomas psicóticos. Con el tiempo, los ensayos clínicos han demostrado repetidamente que en el rango de 300 mg, la quetiapina tiene algunos de los efectos antidepresivos más sólidos de cualquier agente en depresión bipolar. A principio, esto no tenía sentido farmacológicamente para un antagonista $5HT_{2A}$-$D_2$ con propiedades antihistamínicas, pero después se descubrió el metabolito activo norquetiapina, con su bloqueo de la recaptación de norepinefrina y sus propiedades de antagonista $5HT_{2C}$, muy superiores a las de la propia matriz de quetiapina. Estos dos mecanismos pueden aumentar individualmente la liberación de dopamina y norepinefrina y juntos tendrían acciones sinérgicas con dosis por debajo de las que causan una ocupación $D_2$ del 60% (Figura 5-50C y D). Además, la quetiapina tiene agonismo parcial $5HT_{1A}$, y antagonismo $5HT_7$, $\alpha_2$ y $5HT_{1B/D}$, propiedades teóricamente relacionadas con acciones antidepresivas. Estas múltiples acciones farmacológicas concurrentes teóricamente han contribuido a la introducción del antidepresivo quetiapina, una *mamá osa* de 300 mg. Esto supone un gran cambio de paradigma para un fármaco originalmente desarrollado como antipsicótico para la esquizofrenia. Aunque tanto la formulación IR (Figura 5-50C) como la XR (Figura 5-50D) parecen tener eficacia antidepresiva, la formulación XR tiene una ocupación de receptor más consistente a lo largo del día de los receptores $5HT_{2C}$ y de los transportadores de norepinefrina así como de otros receptores clave y por eso, teóricamente, sería la formulación preferida para el tratamiento de la depresión. La quetiapina está aprobada para la depresión bipolar y como agente de refuerzo a SSRIs/SNRIs en depresión unipolar que no llega a responder suficientemente a monoterapia SSRI/SNRI. Así, la combinación de quetiapina con estos otros antidepresivos en depresión unipolar resistente al tratamiento tendrían el triple de acciones monoaminérgicas de aumentar serotonina (vía acciones SSRI/SNRI), dopamina y norepinefrina (estos dos últimos neurotransmisores teóricamente vía acciones antagonistas $5HT_{2C}$ de quetiapina/norquetiapina más quetiapina y bloqueo del NET en el córtex prefrontal con SNRI), mientras se trata simultáneamente los síntomas de insomnio y ansiedad mediante acción antihistamínica (Figura 5-50C y D).

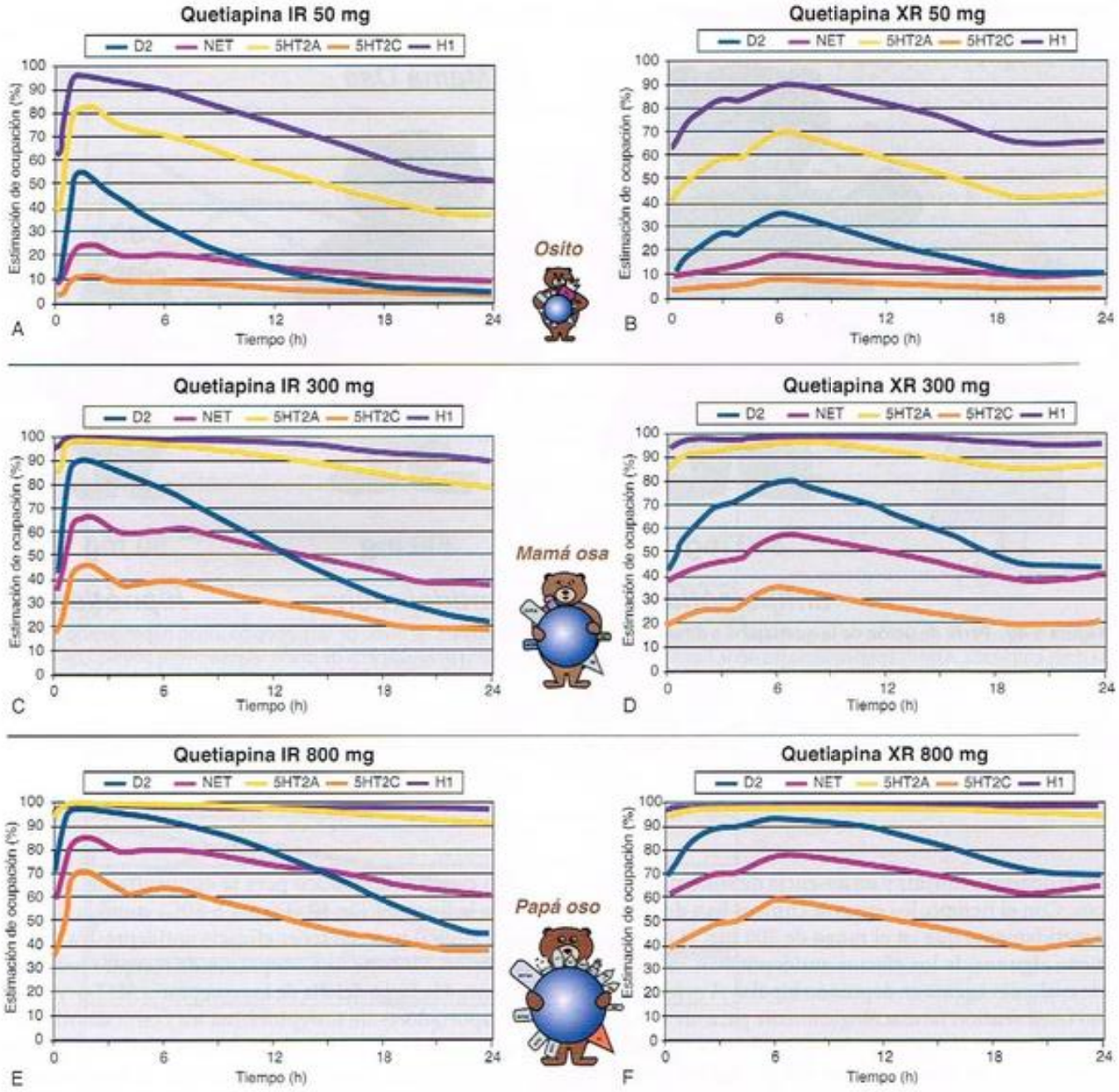



**Figura 5-50. Perfil de unión de la quetiapina con diferentes dosis y formulaciones.** (A, B) Aquí se muestra la estimación de ocupación del receptor para la quetiapina IR y XR a 50 mg/día. Aunque la quetiapina se une a múltiples receptores con esta dosis, su acción más prominente es sobre los receptores de histamina 1, lo que explica su uso como hipnótico-sedante a esta dosis. (C, D) A dosis antidepresivas, el antagonismo de histamina 1 y $5HT_{2A}$ es la propiedad de unión más relevante de la quetiapina IR y XR, con unión adicional a receptores $D_2$, el transportador de norepinefrina y los receptores $5HT_{2C}$. (E, F) A dosis antipsicóticas, las propiedades de unión más fuertes de la quetiapina IR y XR también son el antagonismo de histamina 1 y el de $5HT_{2A}$. Sin embargo, la ocupación en el receptor $D_2$, en el transportador de norepinefrina y en el receptor $5HT_{2C}$ es superior que a dosis menores.

Finalmente, *papá oso* representa a la quetiapina 800 mg, que satura completamente los receptores $H_1$ y $5HT_{2A}$ continuamente en ambos casos, pero tiene una ocupación más consistente por encima del 60% para los receptores $D_2$ con la formulación XR (comparar Figura 5-50E y F). También se produce una ocupación sustancial de los receptores relacionados con los antidepresivos con cualquiera de las formulaciones, pero esta cantidad de bloqueo $5HT_{2C}$ y del transportador de norepinefrina no es necesaria para acciones antidepresivas, ya que la mayoría de los estudios demuestran que incluso 300 mg una vez al día tienen la misma eficacia antidepresiva que

600 mg. La dosis de 800 mg (Figura 5-50E y F) es realmente una dosis antipsicótica y potencialmente excesiva y no tan bien tolerada para el tratamiento de la depresión.

Independientemente de la dosis o la formulación, la quetiapina es "muy atípico" en cuanto a que no causa prácticamente ningún SEP a ninguna dosis, ni elevación de prolactina. Así, se tiende a preferir a la quetiapina como antipsicótico atípico para pacientes con parkinson que requieren tratamiento de psicosis (como clozapina). La quetiapina puede provocar aumento de peso, en particular cuando se administra en dosis moderadas a altas, ya que bloquea los receptores de histamina 1 (Figura 5-47); las acciones de antagonista $5HT_{2C}$ de su metabolito activo norquetiapina podrían contribuir a un aumento de peso a dosis moderadas a altas de quetiapina (Figura 5-47). La quetiapina puede aumentar los niveles de triglicéridos en ayunas y la resistencia a la insulina, particularmente a dosis moderadas a altas y con riesgo intermedio a alto respecto a otros antipsicóticos atípicos, posiblemente a través del mismo mecanismo farmacológico desconocido que postula como activo para otros antipsicóticos atípicos (receptor X en las Figuras 5-42 y 5-47).

## Asenapina

La asenapina es uno de los antipsicóticos atípicos más nuevos (Figura 5-51). Tiene una estructura química relacionada con el antidepresivo mirtazapina y comparte varias de las propiedades farmacológicas de unión de la mirtazapina, especialmente antagonismo $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $H_1$ y $\alpha_2$, además de otras muchas propiedades que la mirtazapina no tiene, especialmente antagonismo $D_2$, y acciones sobre varios subtipos de receptores serotoninérgicos (Figura 5-51). Esto apunta a que la asenapina sería un antipsicótico con acciones antidepresivas, pero solo se han demostrado acciones antipsicóticas/antimaniacas.

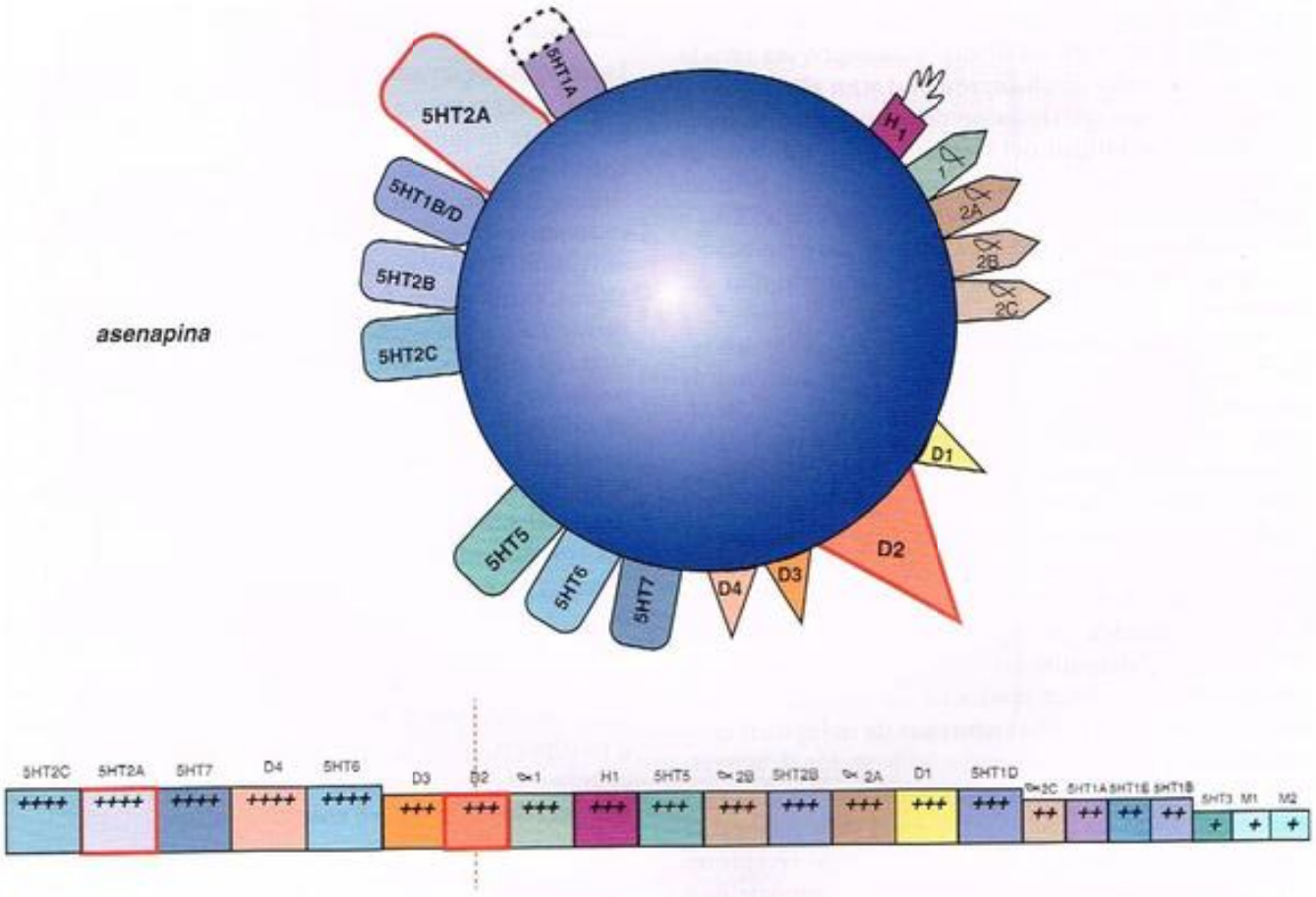



**Figura 5-51. Perfil farmacológico y de unión de la asenapina.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la asenapina. La asenapina tiene un complejo perfil de unión, con unión más potente en múltiples receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos que en los receptores $D_2$. En particular, las propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ podrían contribuir a su eficacia para tratar el humor y los síntomas cognitivos, mientras que las propiedades de antagonista $5HT_7$ podrían contribuir a su eficacia sobre síntomas del humor, cognitivos y del sueño. Al igual que el resto de antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

La asenapina es inusual en cuanto a que es administrada como formulación sublingual, porque el fármaco activo tiene una biodisponibilidad muy escasa si se traga, debido a un extenso metabolismo de primer paso. El área de la cavidad oral para absorción oral podría limitar el tamaño de la dosis y el grado de absorción del fármaco a altas dosis, de modo que la asenapina generalmente se toma dos veces al día a pesar de su prolongada vida media. Dado que la asenapina es rápidamente absorbida sublingualmente con rápidos picos de niveles de fármaco, a diferencia de formulaciones orales similares de otros antipsicóticos como olanzapina que simplemente se disuelven rápidamente en la boca pero que van seguidas de una absorción desfasada, las consideraciones teóricas y las observaciones anecdóticas sugieren que la asenapina puede ser usada como antipsicótico oral de acción rápida PRN (a demanda) para "completar el pastillero" de algunos pacientes psicóticos y perturbados rápidamente sin tener que recurrir a una inyección. Un efecto secundario de la administración sublingual en algunos pacientes es la hipoestesia oral; también, conviene que los pacientes no coman o beban hasta 10 minutos después de la administración sublingual, para evitar que el fármaco sea lavado fuera de las zonas de absorción oral y en el estómago, donde el extenso metabolismo de primer paso causaría una biodisponibilidad del fármaco activo mínima. La asenapina puede ser sedante, especialmente en la primera dosificación, pero no tiene una alta propensión a SEP o a aumento de peso/dislipidemia a pesar de sus propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ y otras antihistamínicas más débiles.

Las acciones antagonistas de la asenapina en los receptores $5HT_{2C}$, $5HT_7$, $5HT_{1B/D}$ y $\alpha_2$ con acciones de agonista parcial en los receptores $5HT_{1A}$, además de algunos informes clínicos puntuales, apoyan la posibilidad de demostrar propiedades antidepresivas para la asenapina. Es decir, la acción antagonista en los receptores $5HT_{2C}$ libera dopamina y norepinefrina en el córtex prefrontal, lo que, hipotéticamente, mejoraría la depresión. El mecanismo de esto se muestra en las Figuras 5-52A y 5-52B. La entrada de serotonina en los receptores 5HT2C de las interneuronas GABA –tanto en el tallo cerebral como en el córtex prefrontal– normalmente causa liberación de GABA en las neuronas de norepinefrina y dopamina, lo que después inhibe la liberación de norepinefrina y dopamina desde estas neuronas en el córtex prefrontal. Estas acciones $5HT_{2C}$ en el tallo cerebral se muestran en la Figura 5-52A. Cuando estos receptores $5HT_{2C}$ son bloqueados, la liberación de norepinefrina y de dopamina queda desinhibida en el córtex prefrontal, lo que teóricamente tiene un efecto antidepresivo (Figura 5-52B). Antidepresivos establecidos como la agomelatina y la mirtazapina, entre otros, tienen propiedades antagonistas $5HT_{2C}$.

La asenapina (como otros antipsicóticos atípicos) no solo tiene acciones de antagonista $5HT_{2C}$ (Figura 5-51), sino que además tiene otras muchas potentes acciones farmacológicas teóricamente ligadas a acciones antidepresivas que deberían aumentar los niveles de norepinefrina, serotonina y dopamina vía antagonismo $\alpha_2$ (ver Capítulo 7) y potenciar la elevación de niveles de serotonina en presencia de bloqueo de recaptación de serotonina por un SSRI/SNRI vía $5HT_{1B/D}$ así como antagonismo $5HT_7$ (ver Capítulo 7). Estas mismas propiedades de unión y acciones sobre monoaminas de la asenapina en modelos preclínicos también sugieren una teórica utilidad para síntomas negativos de la esquizofrenia, y de hecho, un primer estudio ha sugerido una mejor eficacia que su comparador para tratamiento de síntomas negativos, aunque no se ha podido replicar. El convincente, aunque teórico, perfil farmacológico antidepresivo de la asenapina aún está por ser estudiado adecuadamente en pacientes con depresión resistente al tratamiento o depresión bipolar.

### Zotepina

La zotepina es un antipsicótico atípico disponible en Japón y Europa, pero no en EE. UU. La zotepina tiene una estructura química relacionada con la clozapina, pero con ciertas propiedades farmacológicas (Figura 5-53) y clínicas diferenciadoras. Aunque normalmente es clasificado como antipsicótico atípico, se han observado ciertos SEP, como elevación de la prolactina. Al igual que la clozapina, existe un mayor riesgo de convulsiones, especialmente a altas dosis, además de aumento de peso y sedación. La zotepina probablemente aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes, pero no ha sido lo bastante estudiada en cuanto a estos efectos secundarios. A diferencia de la clozapina, sin embargo, no hay una evidencia clara de que la zotepina sea efectiva para pacientes que no logran responder a los antipsicóticos convencionales. La dosis de zotepina prolonga el intervalo QTc proporcionalmente, y generalmente se administra tres veces al día. La zotepina es un antagonista $5HT_{2C}$, un antagonista $\alpha_2$, un antagonista $5HT_7$, y un débil agonista parcial de receptores $5HT_{1A}$, además de un débil inhibidor de la recaptación de norepinefrina (NET o transportador de norepinefrina) (Figura 5-53), lo que apunta a efectos antidepresivos potenciales que aún no han sido demostrados en ensayos clínicos.

## Las *donas*

### Risperidona

Este agente es una *"dona"*, y por tanto tiene una estructura química diferente y un perfil farmacológico diferente a las *"pinas"* (comparar Figura 5-24A y B; ver Figu-

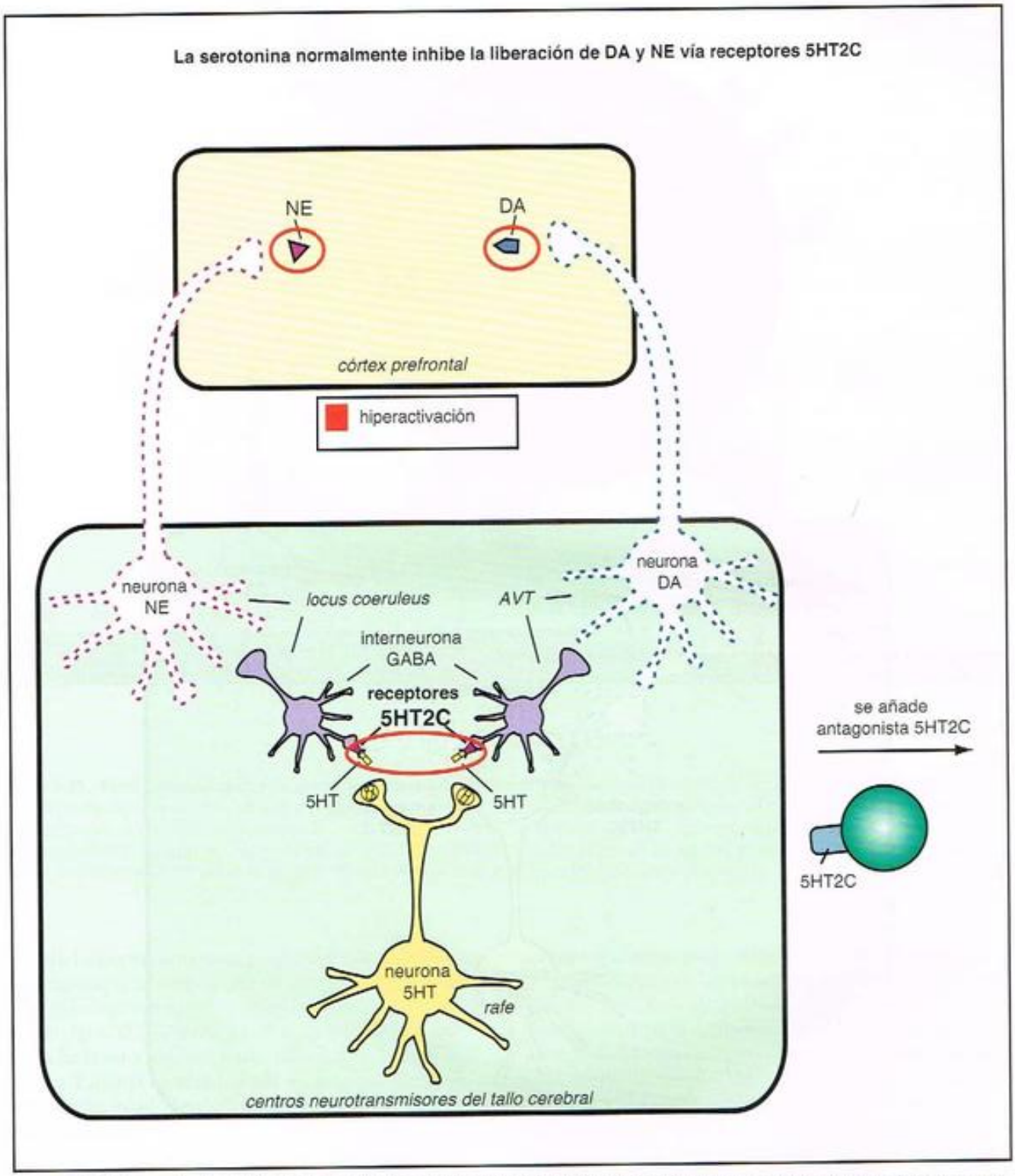



**Figura 5-52A. La serotonina inhibe la liberación de norepinefrina y dopamina.** Normalmente, la unión a serotonina en los receptores $5HT_{2C}$ de las interneuronas de ácido γ-aminobutírico (GABA) (círculo rojo inferior) inhibe la liberación de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal (círculo rojo superior).

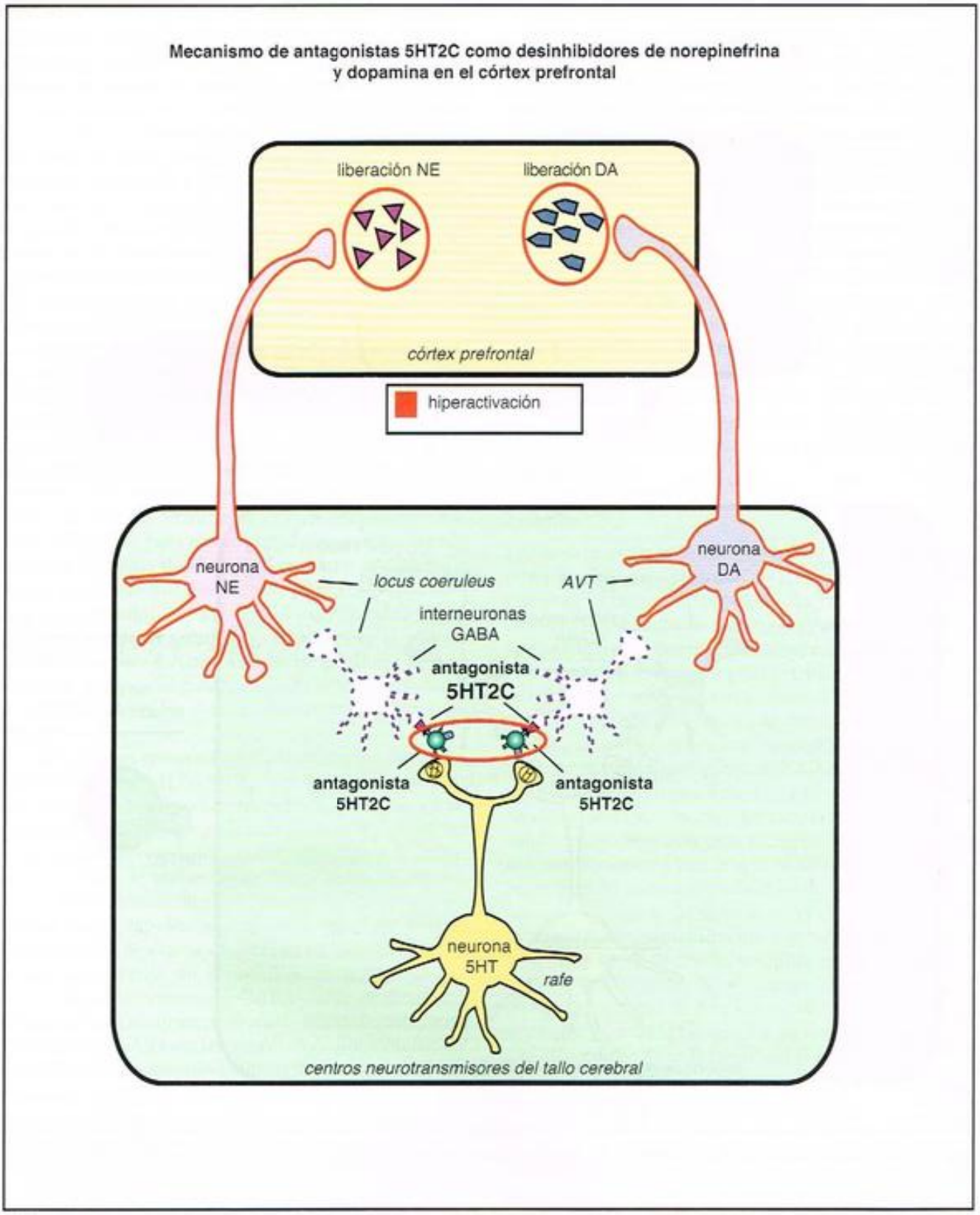



**Figura 5-52B. El antagonista $5HT_{2C}$ desinhibe la liberación de norepinefrina y dopamina.** Cuando un antagonista $5HT_{2C}$ se une a receptores $5HT_{2C}$ en las interneuronas de ácido γ-aminobutírico (GABA) (círculo rojo inferior), impide la unión de serotonina aquí, evitando así la inhibición de la liberación de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal; en otras palabras, desinhibe su liberación (círculo rojo superior).

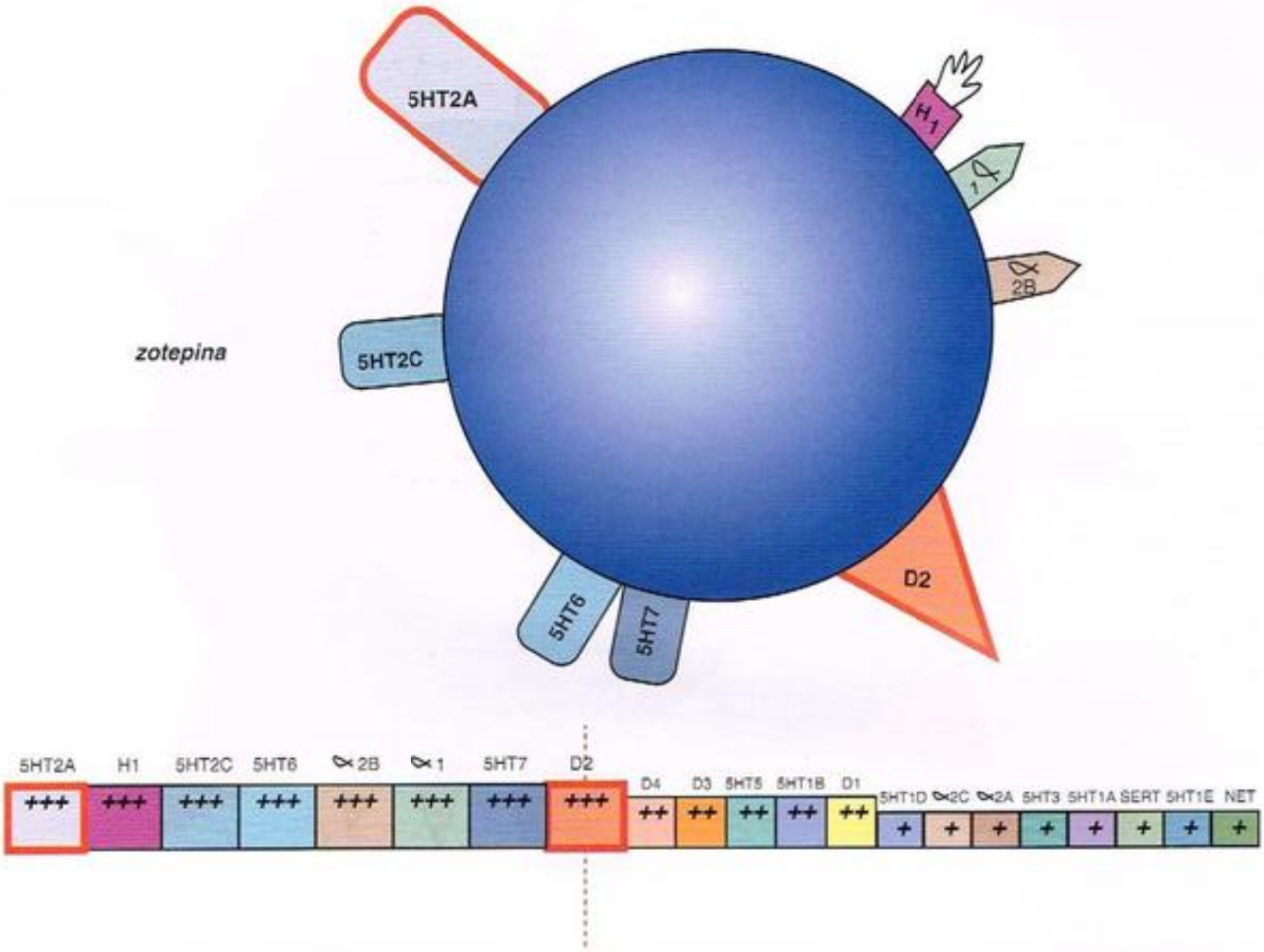



**Figura 5-53. Perfil farmacológico y de unión de la zotepina.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la zotepina. Sus propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ y $H_1$ pueden contribuir al aumento de peso; las propiedades de antagonista $H_1$ y adrenérgico $\alpha_1$ pueden contribuir a sedación; y las propiedades de antagonista $5HT_{2C}$ y $5HT_7$ sugieren una posible eficacia para los síntomas del humor. Al igual que en el resto de antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

ra 5-54). La risperidona tiene propiedades de antipsicótico atípico, especialmente a dosis menores, pero puede resultar más "convencional" a altas dosis en cuanto a que pueden darse SEP si la dosis es demasiado alta. La risperidona ha favorecido, por tanto, ciertos usos en la esquizofrenia y manía bipolar a dosis moderadas, pero también en otros estados en los que se pueden emplear dosis de antipsicóticos entre bajas y moderadas, como en el caso de niños y adolescentes con trastornos psicóticos. La risperidona está aprobada para el tratamiento de la irritabilidad relacionada con el trastorno autista en niños y adolescentes (5-16 años), incluyendo síntomas de agresividad hacia los demás, autolesión deliberada, rabietas y rápidos cambios de humor, para el trastorno bipolar (10-17 años) y para la esquizofrenia (13-17 años). Ocasionalmente, se emplean bajas dosis de risperidona fuera de ficha para el controvertido tratamiento –debido a una advertencia máxima de seguridad de "recuadro negro"– de agitación y psicosis relacionadas con la demencia. Esto ocurre a pesar de la evidencia del hecho de que los pacientes con psicosis asociada a demencia tratados con un antipsicótico en comparación con aquellos otros tratados con placebo tienen un riesgo incrementado de muerte, aunque el riesgo global es bajo. Obviamente, el riesgo frente al beneficio debe de ser cuidadosamente sopesado para cada paciente antes de prescribir un antipsicótico atípico sea cual sea su uso. La risperidona está disponible en una presentación *depot* inyectable de frecuencia quincenal. Este tipo de formulaciones pueden mejorar el cumplimiento, y de esta manera pueden mejorarse los resultados a largo plazo. Hay, además, una presentación oral de comprimido bucodispersable y una formulación líquida.

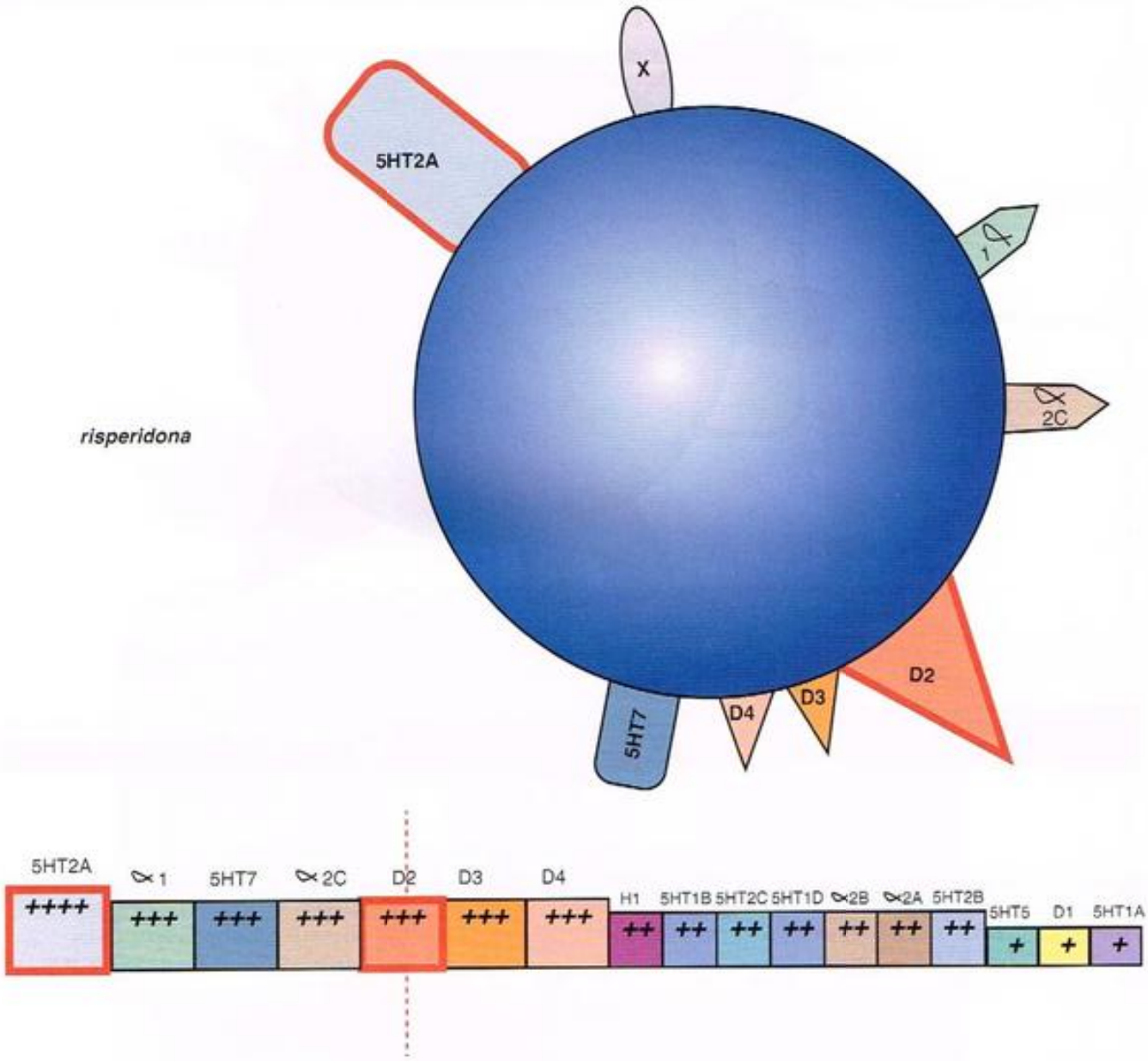



**Figura 5-54. Perfil farmacológico y de unión de la risperidona.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la risperidona. Sus propiedades de antagonista Alfa-2 ($\alpha_2$) podrían contribuir a una eficacia en depresión, pero esta puede disminuir por propiedades de antagonista $\alpha_1$ simultáneas, lo que también puede contribuir a hipotensión ortostática y sedación. Como todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

Aunque "atípico" en términos de SEP reducidos a dosis bajas, la risperidona sí aumenta los niveles de prolactina, incluso a bajas dosis. La risperidona tienen un riesgo moderado de aumento de peso y dislipidemia. El aumento de peso puede ser especialmente un problema en niños.

## Paliperidona

La paliperidona, el metabolito activo de la risperidona, es también conocido como 9-hidroxi-risperidona, y es un antipsicótico atípico con antagonismo de $5HT_{2A}$ y $D_2$ (Figura 5-55). El perfil de unión de la paliperidona (Figura 5-55) es similar al de la risperidona (Figura 5-54). Sin embargo, una diferencia farmacocinética es que la paliperidona no es metabolizada hepáticamente; su eliminación se basa en la excreción urinaria y por eso tiene menos interacciones farmacocinéticas. Otra diferencia farmacocinética es que la forma oral de la paliperidona se presenta con una formulación de liberación prolongada, que la risperidona no tiene, y esto en realidad modifica

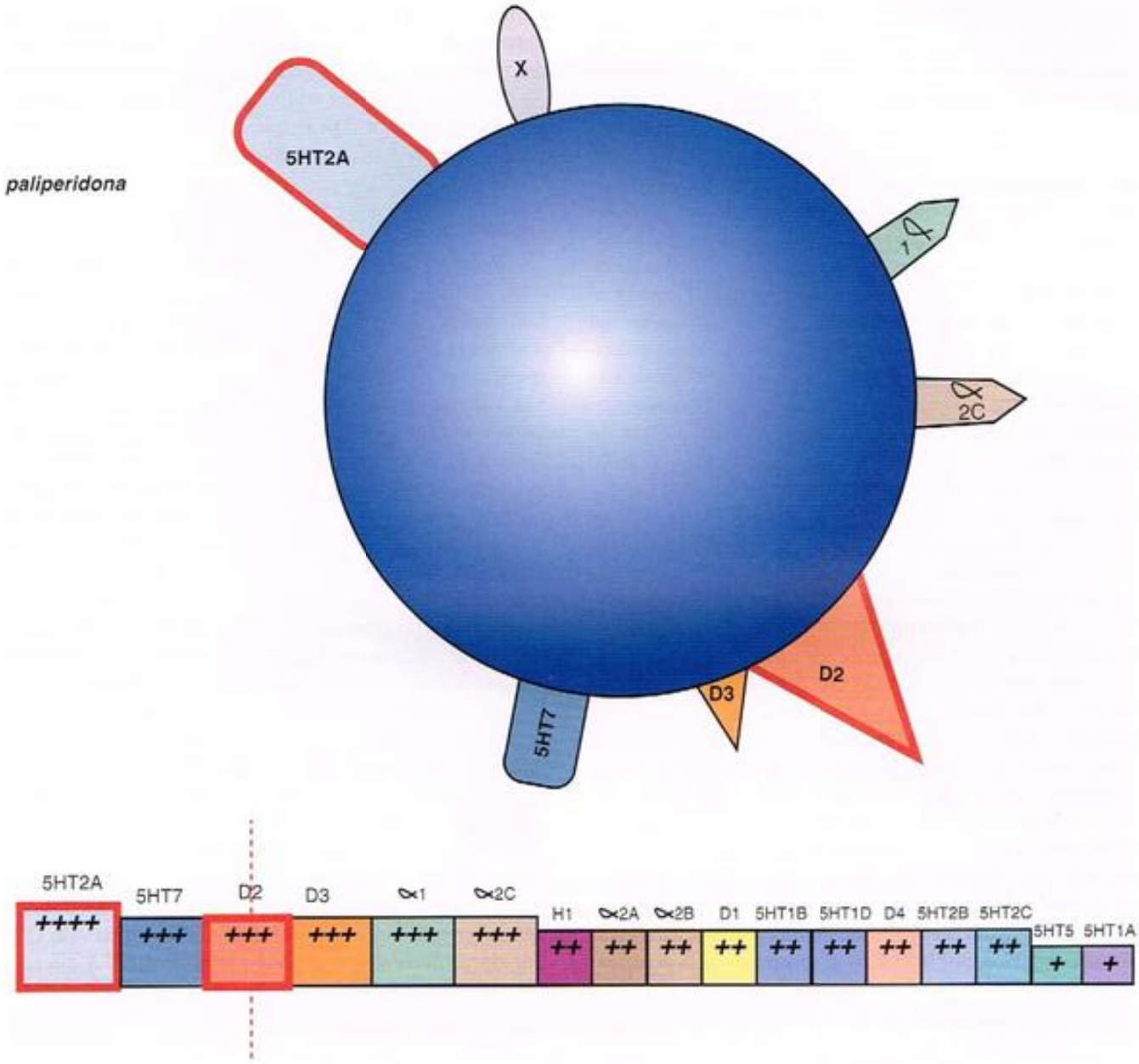



**Figura 5-55. Perfil farmacológico y de unión de la paliperidona.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la paliperidona, el metabolito activo de la risperidona. La paliperidona comparte muchas propiedades farmacológicas con la risperidona. Como en todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

algunas de las características clínicas de la paliperidona respecto a la risperidona; se trata de un hecho que no siempre se reconoce bien y puede dar lugar a una infradosificación de la paliperidona oral. La liberación prolongada oral significa que la paliperidona solo necesita ser administrada una vez al día, mientras que la risperidona, especialmente cuando se inicia el tratamiento y especialmente en niños o ancianos, podría requerir una administración de dos veces al día para evitar sedación y ortostasis. Los efectos secundarios de la risperidona podrían estar relacionados en parte con la rápida absorción y los picos de dosis superiores con una mayor fluctuación de nivel de fármaco que produce una duración de acción más corta, propiedades que son eliminadas por la formulación de liberación controlada de la paliperidona.

A pesar de las características similares de unión a receptor de la paliperidona y la risperidona, la paliperidona tiende a ser más tolerable, con menos sedación, menos ortostasis y menos SEP, aunque esto se basa en la experiencia clínica anecdótica y no en estudios clínicos uno a

uno. La paliperidona puede producir aumento de peso, resistencia a la insulina y diabetes relacionados con su uso así como elevaciones de prolactina en plasma, en gran medida el mismo riesgo que la risperidona.

El hecho de que la paliperidona sea un metabolito activo de un antipsicótico conocido en una formulación de liberación controlada puede llevar a algunos clínicos a creer erróneamente que solo existen diferencias triviales entre la paliperidona y la risperidona, que son esencialmente los mismos fármacos y que deberían dosificarse de manera similar, con la misma dosificación en mg y el mismo tipo de ajuste progresivo. Cuando esto ocurre así en la práctica clínica, puede dar lugar a la falsa percepción de que la paliperidona no es tan efectiva como la risperidona, pero ese problema se suele compensar reconociendo que 1 mg de paliperidona no es igual a 1 mg de risperidona. Un error común es comenzar administrando a los pacientes 3 mg de paliperidona, asumiendo incorrectamente que requiere ajuste al alza como risperidona y que 3 mg de paliperidona es más o menos lo mismo que 3 mg de risperidona. En realidad, 6 mg de paliperidona es mejor dosis de inicio y generalmente es mejor tolerada. Un aumento a 9 mg empezando la segunda semana de tratamiento en el día 8, o incluso hasta 12 mg empezando la tercera semana de tratamiento en el día 15, puede dar lugar a una eficacia óptima para la paliperidona. Otros consejos podrían ser empezar con una dosis superior de paliperidona (9 mg) si el paciente se encuentra en riesgo inminente de recaída, o si el paciente siempre ha necesitado una dosis superior de antipsicóticos, o si el paciente tiene síntomas persistentes que le causen trastorno a pesar de dosis relativamente altas dosis del antipsicótico anterior. Por otro lado, dosis menores (por ej., 3 mg al día) podrían ser útiles si el paciente es muy sensible a los efectos secundarios, por lo menos al comienzo de la dosificación.

Está disponible una formulación de palmitato de paliperidona en *depot* para administración a largo plazo cada cuatro semanas y ha ganado un lugar preeminente como el antipsicótico atípico en *depot* actualmente preferido sin necesidad de recurrir a tratamiento oral al principio de las inyecciones, más una inyección cada dos semanas como risperidona inyectable de acción prolongada. La formulación *depot* de paliperidona también está libre de los problemas potenciales de la sedación grave y el seguimiento recomendado para la olanzapina inyectable de acción prolongada durante cuatro semanas. Aunque los antipsicóticos en *depot* siempre han sido más populares en algunos países europeos que en EE. UU., ahora que los antipsicóticos atípicos como la paliperidona empiezan a estar disponibles como formulaciones *depot*, los clínicos de EE. UU. empiezan no solo a utilizarlos más, sino a cambiar sus tipos de paciente objetivo, pasando de solo administrar *depots* a los más caóticos y con menor cumplimiento pacientes, a usarlos para pacientes poco después de la aparición de la psicosis. El cumplimiento del tratamiento garantizado con un antipsicótico atípico en *depot* más tolerable en lugar de un antipsicótico convencional en *depot* al principio de la enfermedad tiene el potencial para aportar resultados más favorables.

## Ziprasidona

La ziprasidona es otro antipsicótico atípico con un novedoso perfil farmacológico (Figura 5-56). La principal característica diferenciadora de la ziprasidona es su escasa o ninguna propensión al aumento de peso, a pesar de sus moderadas acciones antagonistas $5HT_{2C}$ y $H_1$ (Figura 5-56). Además, parece haber poca asociación de la ziprasidona con la dislipidemia, elevación de triglicéridos en ayunas, o resistencia a la insulina. De hecho, cuando los pacientes que han desarrollado aumento de peso y dislipidemia por antipsicóticos de alto riesgo son cambiados a ziprasidona, puede darse una pérdida de peso y a menudo se da un descenso de triglicéridos en ayunas, mientras se continúa con el tratamiento con la ziprasidona. Se desconocen las propiedades farmacológicas que hacen que la ziprasidona sea diferente en términos de su menor riesgo cardiometabólico, pero podrían ser explicadas si consideráramos que la ziprasidona no tiene la capacidad de unirse a receptores que supuestamente permiten la resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

La ziprasidona es inusual también por su modo de dosificación, concretamente dos veces al día y con comida. Si no se administra con una comida de unas 500 calorías puede darse una menor absorción oral hasta la mitad y una eficacia inconsistente. Las primeras preocupaciones sobre una peligrosa prolongación del intervalo QTc por ziprasidona ahora carecen de justificación. A diferencia de la iloperidona, la zotepina, el sertindol y la amisulprida, ziprasidona no causa prolongación del QTc dependiente de la dosis y hay pocos fármacos con potencial para aumentar los niveles plasmáticos de ziprasidona. Cualquier antipsicótico que prolongue el intervalo QTc –y esto incluye varios antipsicóticos convencionales y atípicos– debe administrarse con precaución en pacientes que reciban otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc, pero generalmente no se recomiendan ECGs de rutina. Obviamente, es prudente tomar precauciones al utilizar cualquier antipsicótico atípico o fármaco psicotrópico en pacientes con problemas cardiacos, o en pacientes que tomen otros fármacos que afecten la función cardiaca, o en aquellos con historia de síncope o historia familiar de muerte súbita, y esto es parte del cálculo rutinario de riesgo-beneficio que se debe hacer para cada individuo antes de prescribir cualquiera de los fármacos antipsicóticos atípicos. La ziprasidona cuenta con una formulación intramuscular para uso rápido en circunstancias urgentes.

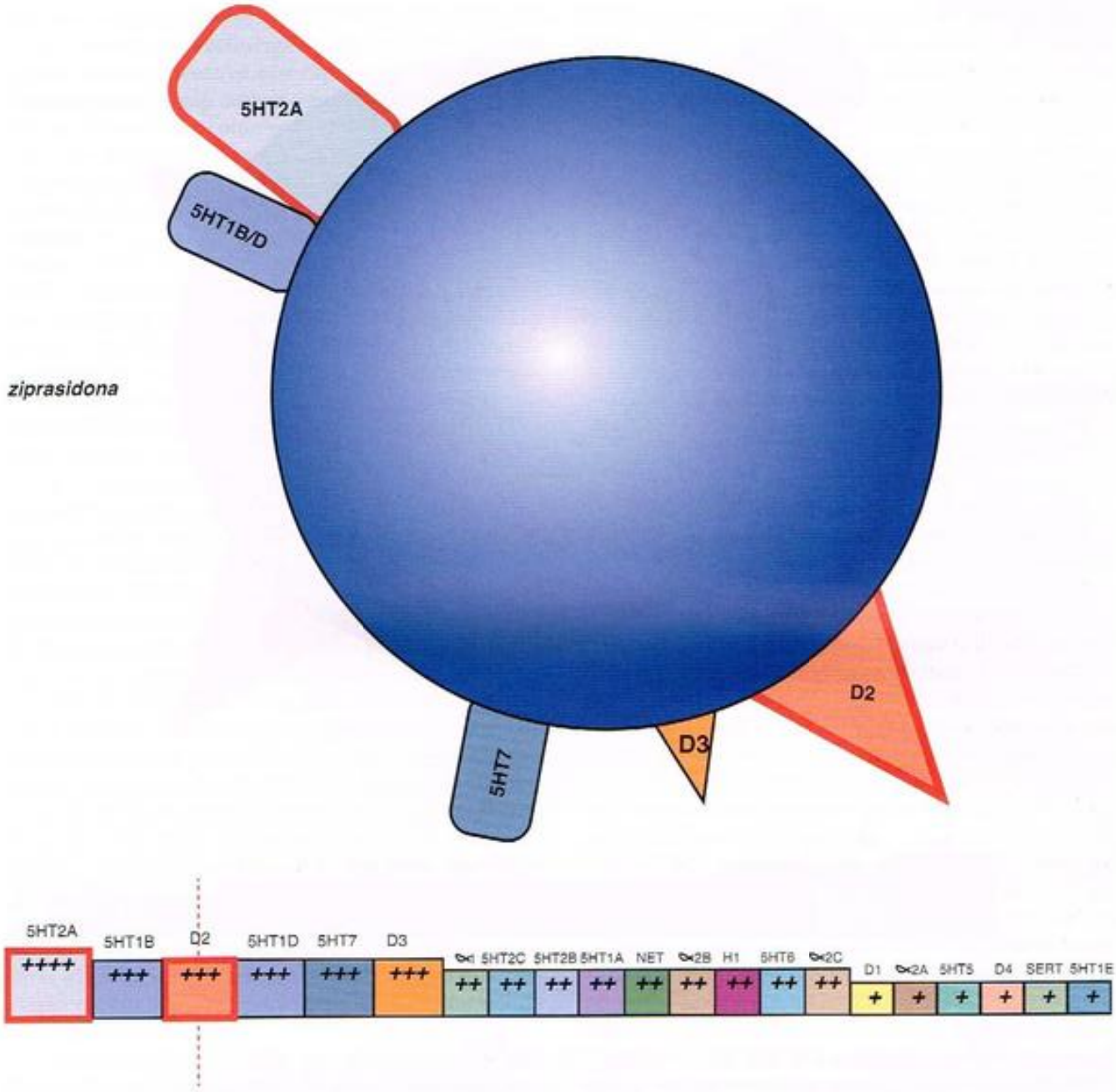



**Figura 5-56. Perfil farmacológico y de unión de la ziprasidona.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la ziprasidona. Este compuesto no parece tener las acciones farmacológicas relacionadas con aumento de peso y un mayor riesgo cardiometabólico como aumento de los niveles en plasma de triglicéridos en ayunas o aumento de la resistencia a la insulina. La ziprasidona tampoco tiene muchas de las propiedades farmacológicas relacionadas con sedación significativa. Como en todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

La ziprasidona tiene varias propiedades farmacológicas que apuntan a que podría tener acciones antidepresivas, incluyendo antagonismo $5HT_{2C}$, $5HT_7$, $5HT_{1B/D}$ y $\alpha_2$ y agonismo parcial $5HT_{1A}$ y un débil bloqueo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (Figura 5-56), pero nunca se ha demostrado que tenga acciones antidepresivas en ensayos clínicos amplios.

## Iloperidona

La iloperidona es uno de los antipsicóticos atípicos más recientes con propiedades antagonistas $5HT_{2A}$-$D_2$ (Figura 5-57). Sus propiedades clínicas más distintivas incluyen un muy bajo nivel de SEP, un bajo nivel de dislipidemia y un nivel de aumento de peso moderado. Su propiedad far-

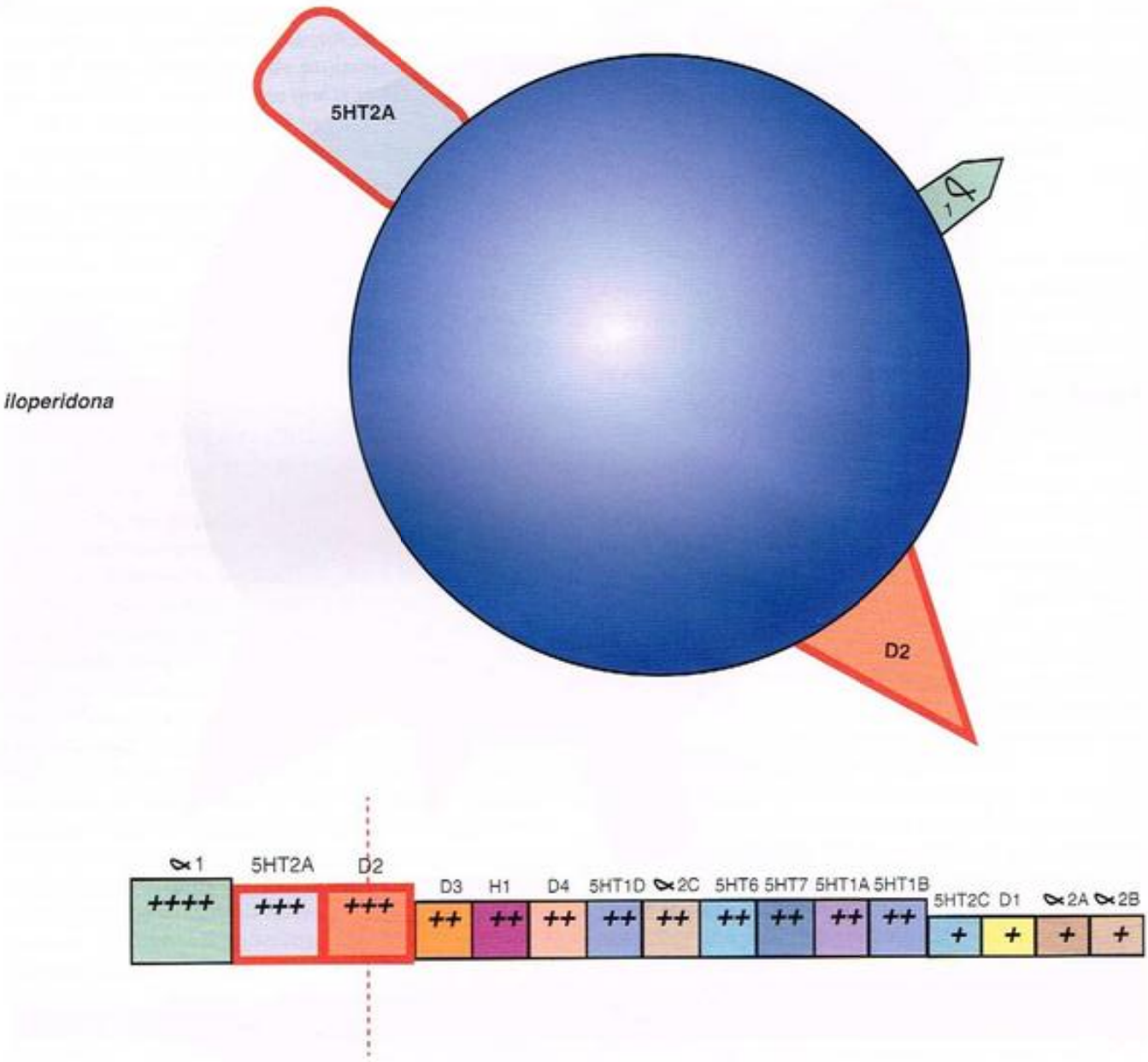



**Figura 5-57. Perfil farmacológico y de unión de la iloperidona.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la iloperidona. Entre los antipsicóticos atípicos, la iloperidona tiene uno de los perfiles de unión farmacológica más simples y se acerca a un antagonista de serotonina-dopamina (SDA). Sus otras propiedades farmacológicas prominentes se basan en su potente antagonismo $\alpha_1$, que podría ser responsable del riesgo de hipotensión ortostática, pero también podría contribuir a su bajo riesgo de SEP. Al igual que los otros antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

macológica más destacada es su potente antagonismo $\alpha_1$. Como hemos visto anteriormente en este capítulo, el antagonismo $\alpha_1$ está generalmente relacionado con el potencial de hipotensión ortostática y sedación, especialmente si se dosifica rápidamente. Aunque la iloperidona tiene una vida media de 18 a 33 horas que teóricamente admite una dosificación de una vez al día, generalmente se dosifica dos veces al día y se ajusta a lo largo de varios días al inicio para evitar la ortostasis y la sedación. Una dosificación lenta puede retrasar la aparición de los efectos antipsicóticos, por lo que la iloperidona se suele usar como agente de cambio en situaciones sin carácter urgente.

Aunque se desconoce por qué la iloperidona, como la quetiapina y la clozapina, tiene una incidencia tan baja de SEP, podría deberse en parte al hecho de que los tres agentes tienen una alta afinidad a los receptores $\alpha_1$ así como a los receptores $5HT_{2A}$ (Figura 5-40). Teóricamente, los SEP reducidos están relacionados con una alta afi-

nidad a receptores $5HT_{2A}$ (Figura 5-24), $5HT_{1A}$ (Figura 5-26) y muscarínico colinérgicos (Figura 5-39), como se explica anteriormente en este capítulo. Las acciones en los receptores $\alpha_1$ van correlacionadas mayormente con efectos secundarios como sedación y ortostasis (Figuras 5-38 y 5-40). Sin embargo, más recientemente, los receptores $\alpha_1$ centrales han sido vinculados con efectos terapéuticos potenciales como mejora en pesadillas por el antagonista $\alpha_1$ prazosina en trastorno de estrés postraumático (TEPT) (explicado en el Capítulo 9 sobre ansiedad) y podría haber incluso reducción de SEP. Esta última posibilidad viene sugerida por el hecho de que hay estudios preclínicos que muestran que la actuación de norepinefrina en los receptores $\alpha_1$ postsinápticos (Figura 5-58A) puede estimular las mismas neuronas piramidales en el córtex prefrontal que la serotonina en su actuación sobre los receptores $5HT_{2A}$ postsinápticos (Figura 5-15A). Por analogía, por tanto, si el bloqueo de receptores $5HT_{2A}$ reduce SEP por las acciones posteriores de esas neuronas (Figura 5-15B), sería posible que el bloqueo de receptores $\alpha_1$ en esas mismas neuronas redujera también los SEP (Figura 5-58B). Esta posibilidad está respaldada por el hecho de que la clozapina (Figura 5-45) y la iloperidona (Figura 5-57) tienen las potencias de unión más altas de antagonismo $\alpha_1$ respecto a antagonismo $D_2$ de todos los antipsicóticos atípicos; la quetiapina (Figura 5-47) también tiene potentes propiedades $\alpha_1$. Estos tres agentes presentan pocos, si es que algún, SEP en el uso clínico, aunque otros antipsicóticos atípicos con mayores tasas de SEP también tienen una alta unión a receptor $\alpha_1$ (Figu-ra 5-40). Quizá la combinación de altas afinidades a $5HT_{2A}$ y $\alpha_1$ sea una explicación plausible en particular para los bajos SEP de la iloperidona y la clozapina, pero esto no está probado y requiere más investigación. El uso clínico de antipsicóticos atípicos con alta unión a receptores α1 como iloperidona para pesadillas en TEPT teóricamente también es atractivo pero requiere mucha más investigación clínica.

Además de las potentes propiedades de antagonista α1 y un muy potente antagonismo $5HT_{2A}$ respecto al antagonismo $D_2$, la iloperidona también tiene acciones moderadas de antagonista $\alpha_2$, $5HT_{1B/D}$, y $5HT_7$ y agonista parcial de $5HT_{1A}$, lo que sugiere efectos antidepresivos potenciales. Sin embargo, no contamos con estudios clínicos a gran escala de la iloperidona en depresión y sigue sin estar probada como antidepresivo. La iloperidona presenta prolongación del QTc dosis dependiente. Puede darse aumento de peso moderado con iloperidona pero una baja incidencia de dislipidemia. Hay una preparación en *depot* de cuatro semanas en fase de ensayos clínicos.

### Lurasidona

La lurasidona es uno de los antipsicóticos atípicos más nuevos con propiedades antagonistas $5HT_{2A}$-$D_2$ (Figura 5-59). Este compuesto presenta alta afinidad a receptores $5HT_7$ y $5HT_{2A}$, así como una moderada afinidad a receptores $5HT_{1A}$ y $\alpha_2$, aunque una afinidad mínima a receptores histaminérgicos $H_1$ y colinérgicos $M_1$, propiedades que explicarían parte del perfil clínico de la lurasidona. Es un antipsicótico efectivo generalmente sin sedación (especialmente si se dosifica por la noche) y junto con la ziprasidona y el aripiprazol, tiene poco o ningún aumento de peso o dislipidemia. De hecho, al igual que estos otros fármacos, cuando un paciente es cambiado a lurasidona desde un agente anterior relacionado con aumento de peso y dislipidemia, esos efectos secundarios pueden dar marcha atrás. Para el paciente habitual, existe poca o ninguna sedación, por lo que la dosis inicial de 40 mg es una dosis antipsicótica efectiva, aunque hay estudios que sugieren que para una eficacia máxima a largo plazo, pueden ser útiles dosis de hasta 160 mg al día en algunos pacientes y en ciertos casos podría ser más efectivo que algunos otros antipsicóticos. Pueden darse SEP moderados con la lurasidona, pero esto se reduce si la lurasidona es administrada por la noche. Al igual que la ziprasidona, la absorción de lurasidona es mucho mayor cuando se toma con 500 calorías de comida –recomendado para obtener resultados consistentes. No hay prolongación del QTc. Ensayos clínicos a gran escala muestran una sólida eficacia antidepresiva en depresión bipolar, y además hay ensayos en marcha sobre depresión mixta (depresión con síntomas subsindrómicos de manía). El perfil de unión a receptor de lurasidona en los receptores $5HT_7$, $5HT_{1A}$ y $\alpha_2$ teóricamente explica por qué este fármaco tiene una aparente eficacia antidepresiva.

Los efectos antidepresivos potenciales de antagonismo $5HT_7$ (Figuras 5-60 y 5-61) serían teóricamente relevantes para varios antipsicóticos atípicos incluyendo la lurasidona. También puede ser relevante para la acción varios antidepresivos conocidos, como veremos en el Capítulo 7. Brevemente, los receptores $5HT_7$ se sitúan en las neuronas GABA del rafe y en el córtex prefrontal (Figuras 5-60A y 5-61A). En ambas regiones cerebrales, se cree que la *estimulación* serotoninérgica de receptores $5HT_7$ libera GABA (Figuras 5-60B y 5-61B). En el tallo cerebral, la estimulación del receptor $5HT_7$ sirve como circuito de *feedback* negativo y corta la liberación de serotonina (Figura 5-60B). En el córtex, la estimulación de receptores $5HT_7$ excita las interneuronas GABA y esto a su vez inhibe las neuronas piramidales en el córtex, reduciendo su liberación posterior de glutamato (Figura 5-61B).

Por otro lado, el bloqueo de receptores $5HT_7$ en el rafe troncoencefálico evita su inhibición por GABA, y produce un aumento de liberación de serotonina desde esas neuronas del rafe, independientemente de dónde se proyecten, causando teóricamente una acción antidepresiva (Figura 5-60C). Este refuerzo de la liberación de serotonina es aumentado en presencia de la recaptación de

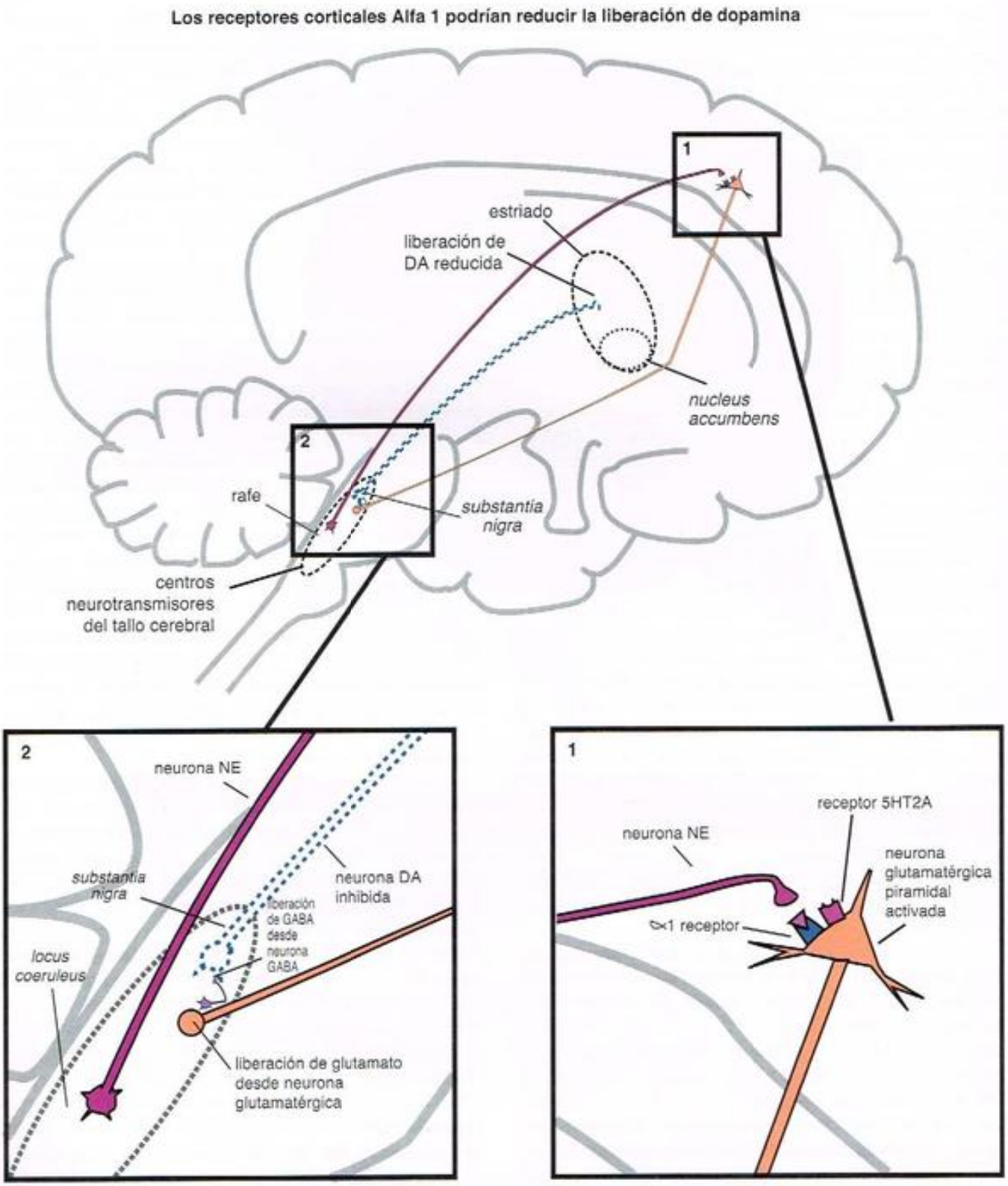



**Figura 5-58A. La estimulación cortical del receptor $\alpha_1$ podría reducir la liberación de dopamina.** Las proyecciones noradrenergicas del *locus coeruleus* al córtex establecen la sinapsis con las neuronas piramidales glutamatérgicas, donde la norepinefrina se une a receptores $\alpha_1$ en la neurona glutamatérgica cortical. (2) Esto produce liberación de glutamato en el tallo cerebral, que a su vez produce liberación de GABA en la *substantia nigra*, inhibiendo las neuronas dopaminérgicas y disminuyendo así la liberacion de dopamina en el estriado (indicado mediante el borde punteado de la neurona dopaminérgica).

**El bloqueo de receptores corticales Alfa 1 podría aumentar la liberación de dopamina**

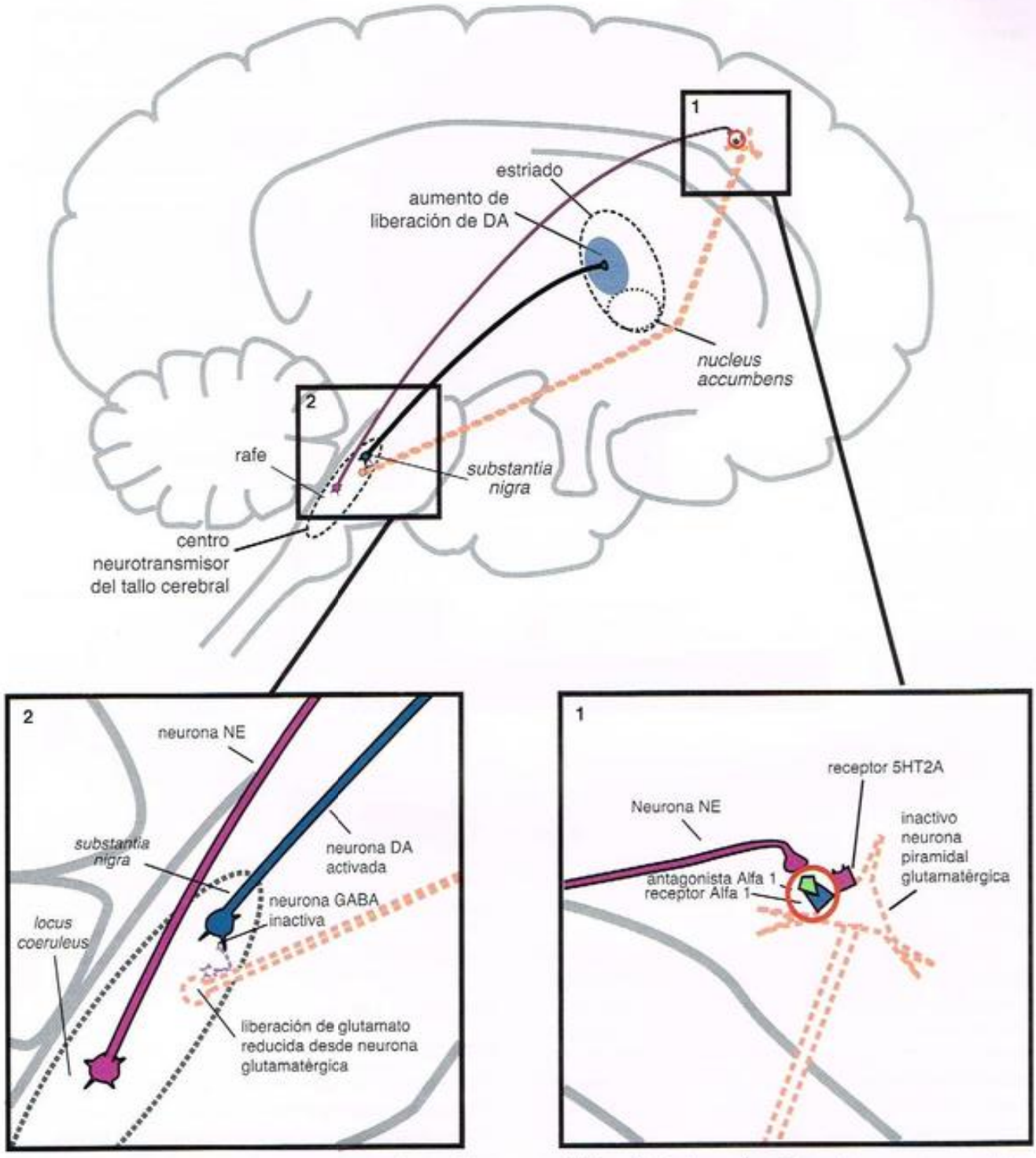



**Figura 5-58B. El bloqueo de receptores $\alpha_1$ corticales podría aumentar la liberación de dopamina.** (1) Cuando los receptores $\alpha_1$ de las neuronas piramidales glutamatérgicas son bloqueados, esto inactiva la neurona glutamatérgica (indicado mediante el borde punteado la neurona glutamatérgica). (2) La liberación de glutamato en el tallo cerebral es, por tanto, reducida y no estimula la liberación GABA (indicado mediante el borde punteado de la neurona GABA). Sin entrada inhibitoria desde GABA, las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la *substantia nigra* al estriado son activadas y la dopamina es así liberada.

*lurasidona*

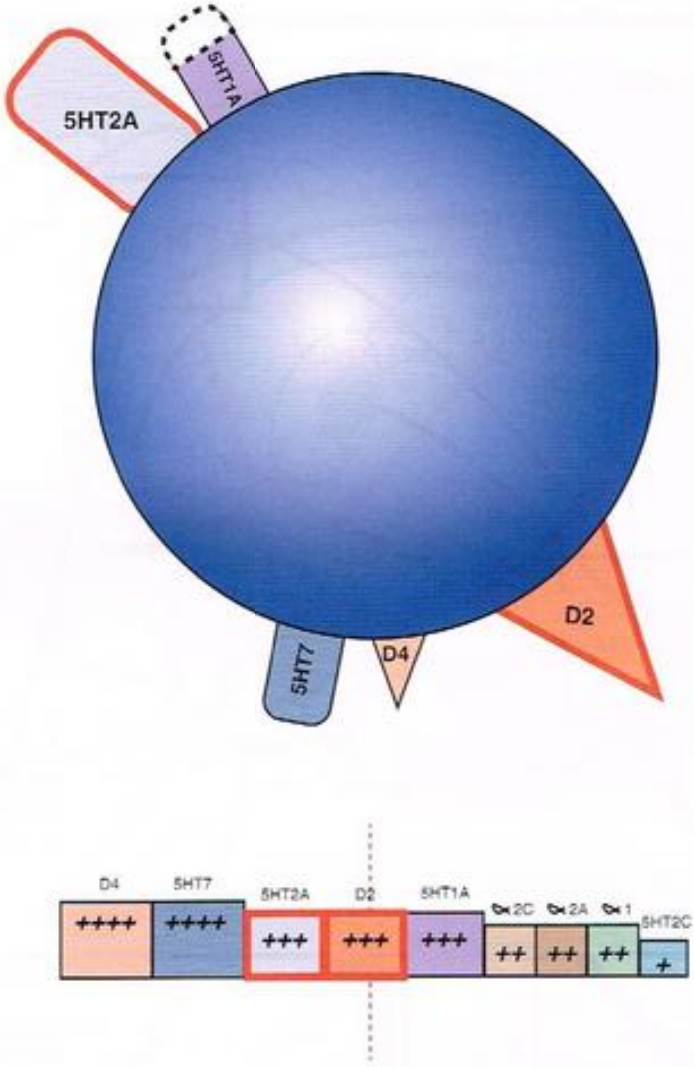



**Figura 5-59. Perfil farmacológico y de unión de la lurasidona.** Esta figura representa el consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la lurasidona. Entre los antipsicóticos atípicos, la lurasidona tiene un perfil farmacológico relativamente simple. Se une con más potencia al receptor $D_4$, cuyos efectos aún no se comprenden bien y al receptor $5HT_7$, lo que podría contribuir a su eficacia sobre el humor, síntomas cognitivos y sueño. Al igual que en el resto de antipsicóticos atípicos presentados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

bloqueo de serotonina en animales, lo que sugiere un papel para los antagonistas $5HT_7$ en los SSRIss/SNRIs de refuerzo en depresión/ansiedad.

El bloqueo de receptores $5HT_7$ en el córtex prefrontal causa menos inhibición de ciertas poblaciones de neuronas piramidales en esta zona, y así una mayor liberación posterior de glutamato desde ellas (Figura 5-61C). Potencialmente, existe una amplia variedad de consecuencias funcionales del antagonismo $5HT_7$, que en ensayos en animales parece ser procognitivo, antidepresivo y sincronizador del ritmo circadiano (Figura 5-61C). Se desconoce todavía si estas acciones ocurren igualmente en pacientes humanos, ya que los agentes $5HT_7$ selectivos no han sido probados extensivamente en el hombre, y las acciones que muchos antipsicóticos atípicos con propiedades antagonistas $5HT_7$ pueden tener sobre el humor y la cognición en pacientes tan solo están empezando a ser exploradas ahora y aún no están probadas. Sin embargo, el antagonismo del receptor $5HT_7$ sigue siendo una explicación teórica muy plausible para las acciones antidepresivas aparentes de lurasidona en depresión bipolar y sugiere una potencial eficacia clínica en depresión unipolar y resistente al tratamiento también.

## Dos *pips* y un *rip*

### Aripiprazol

Este agente es un agonista parcial del receptor dopaminérgico $D_2$ (agonista parcial DPA, $D_2$), una característica farmacológica diferenciadora principal en comparación con los antagonistas de serotonina dopamina que son antagonistas silenciosos en los receptores $D_2$ (Figuras 5-35 y 5-62). Debido a sus acciones de agonista parcial $D_2$, el aripiprazol es teóricamente un antipsicótico atípico con SEP reducidos e hiperprolactinemia a pesar de no tener propiedades antagonistas $5HT_{2A}$ a mayor afinidad que su afinidad a los receptores $D_2$ (es decir, $5HT_{2A}$ se sitúa a la

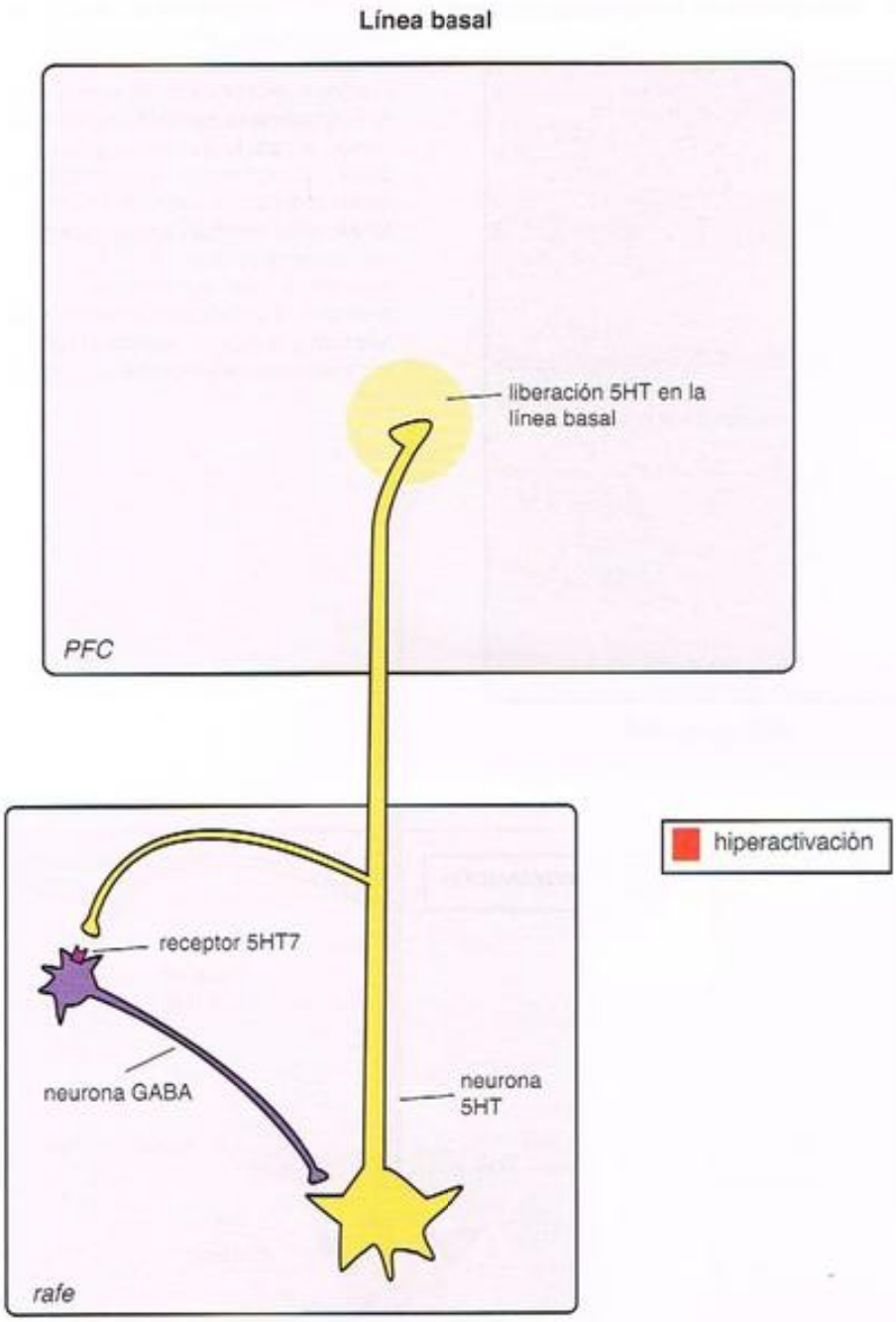



**Figura 5-60A. Función de receptores $5HT_7$ en el núcleo del rafe.** Aquí se muestra una neurona serotoninérgica que se proyecta desde el núcleo del rafe al córtex prefrontal (PFC), donde libera serotonina. La liberación de serotonina es regulada en parte por neuronas GABAérgicas en el núcleo del rafe que contienen receptores $5HT_7$.

derecha de $D_2$, a diferencia de casi el resto de antipsicóticos atípicos en la Figura 5-24). Además, el aripiprazol tiene acciones de agonista parcial $5HT_{1A}$ que son más potentes que sus acciones de antagonista $5HT_{2A}$, pero menos potentes que su afinidad de unión $D_2$ (Figura 5-62) y esta propiedad hipotéticamente contribuye a sus propiedades clínicas de antipsicótico atípico, tal como se explica anteriormente en este capítulo.

El aripiprazol es efectivo en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía y también está aprobado para su uso en diversos grupos de niños y adolescentes, incluyendo esquizofrenia (13 años en adelante), manía aguda/mixta (10 años en adelante) e irritabilidad relacionada con autismo en niños entre 6 y 17 años. El aripiprazol no tiene las propiedades farmacológicas normalmente asociadas con sedación, concretamente, propiedades de antagonista muscarínico colinérgico $M_1$ e histamínico $H_1$, y por tanto generalmente no es sedante. Una característica diferenciadora principal del aripiprazol es que, como la ziprasidona y la lurasidona, tiene escasa, si es que alguna, propensión

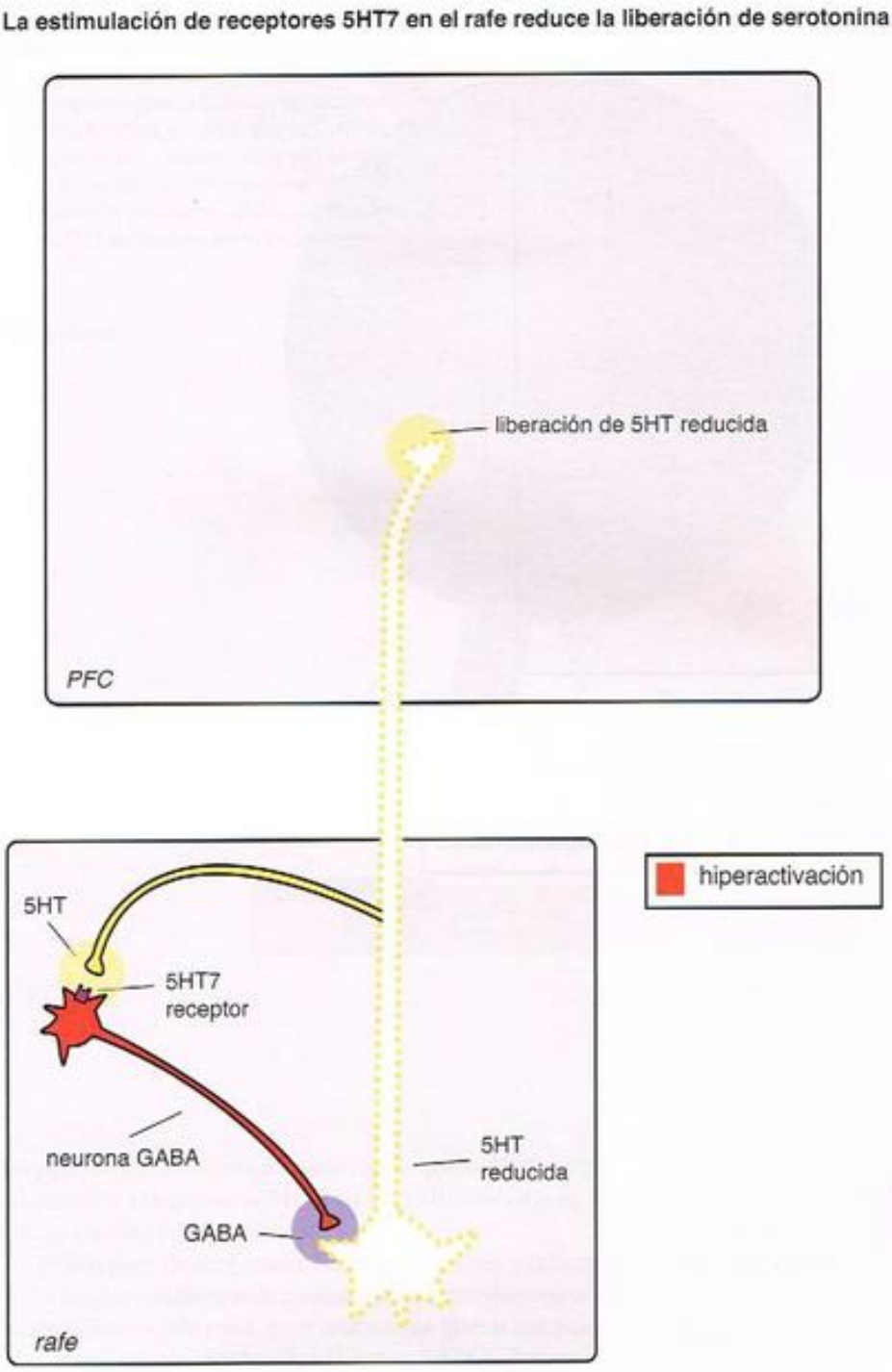



**Figura 5-60B. La estimulación de receptores $5HT_7$ en núcleo del rafe reduce la liberación de serotonina.** Cuando la serotonina se une a receptores $5HT_7$ en interneuronas GABAérgicas en el núcleo del rafe, esto activa la neurona GABA (indicado mediante el color rojo de la neurona) para la liberación de GABA. GABA inhibe entonces las proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del rafe hacia el córtex prefrontal, reduciendo así la liberación de serotonina (indicado mediante el borde punteado de la neurona serotoninérgica).

al aumento de peso, aunque el aumento de peso sin dislipidemia puede ser problemático para algunos pacientes, incluyendo niños y adolescentes. Además, parece haber poca asociación del aripiprazol con la dislipidemia, la elevación de triglicéridos en ayunas, o la resistencia a la insulina. De hecho, como con la ziprasidona y la lurasidona, cuando los pacientes con aumento de peso y dislipidemia causado por otros antipsicóticos cambian a aripiprazol, puede haber pérdida de peso y descenso de los niveles de triglicéridos en ayunas. Las propiedades farmacológicas que hacen a diferente al aripiprazol en términos de su menor riesgo metabólico aún se desconocen, pero podrían ser explicadas si aripiprazol carece de la capacidad de unirse a ciertos receptores postulados que median la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia (Figura 5-42).

El aripiprazol está aprobado como antidepresivo de refuerzo para SSRIs/SNRIs en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento y aunque no está específicamente

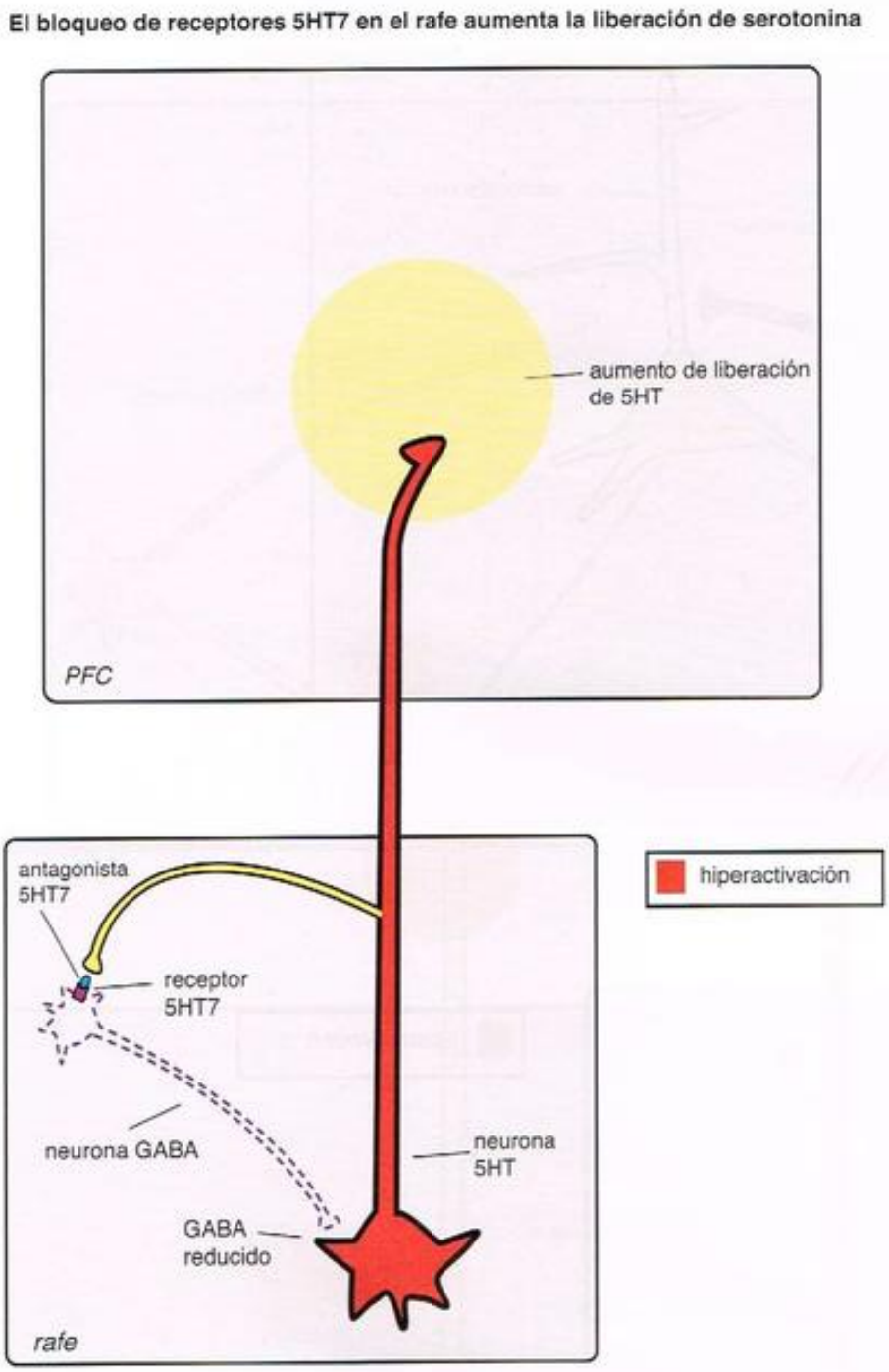



**Figura 5-60C. El bloqueo de receptores $5HT_7$ en el núcleo del rafe aumenta la liberación de serotonina.** Si los receptores $5HT_7$ en las interneuronas GABAérgicas en el núcleo del rafe están bloqueadas, la liberación de GABA queda inhibida (indicado por el borde punteado de la neurona GABA). Sin la presencia de GABA, las proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del rafe hacia el córtex prefrontal pueden quedar sobreactivadas (indicado mediante el color rojo de la neurona), dando lugar a un aumento de la liberación de serotonina en el córtex prefrontal.

aprobado, se suele usar también en la depresión bipolar. Por supuesto, se desconoce cómo funciona el aripiprazol en depresión en comparación con su funcionamiento en la esquizofrenia, pero sus potentes propiedades de agonista parcial $5HT_{1A}$ y antagonista $5HT_7$ son explanaciones teóricas de potenciales acciones antidepresivas, ya que estas estarían activas con la dosis baja generalmente empleada para tratar depresión. También es posible que las acciones de agonista parcial en los receptores $D_2$ y $D_3$ signifiquen que el aripiprazol podría actuar más como agonista que como antagonista en los receptores dopaminérgicos a bajas dosis, de hecho potenciando ligeramente más que produciendo el bloqueo hipotéticamente deficiente de la neurotransmisión dopaminérgica en depresión, pero esto no está probado.

Entonces, ¿es el aripiprazol el agonista parcial $D_2$ *"Ricitos de Oro"* perfecto? Algunos creen que es "demasiado caliente," lo que significa que tiene demasiado de agonista y no suficiente de antagonista y que el aripiprazol sería optimizado si tuviera algo más de antagonista, indicando que el aripiprazol puede a veces tener accio-

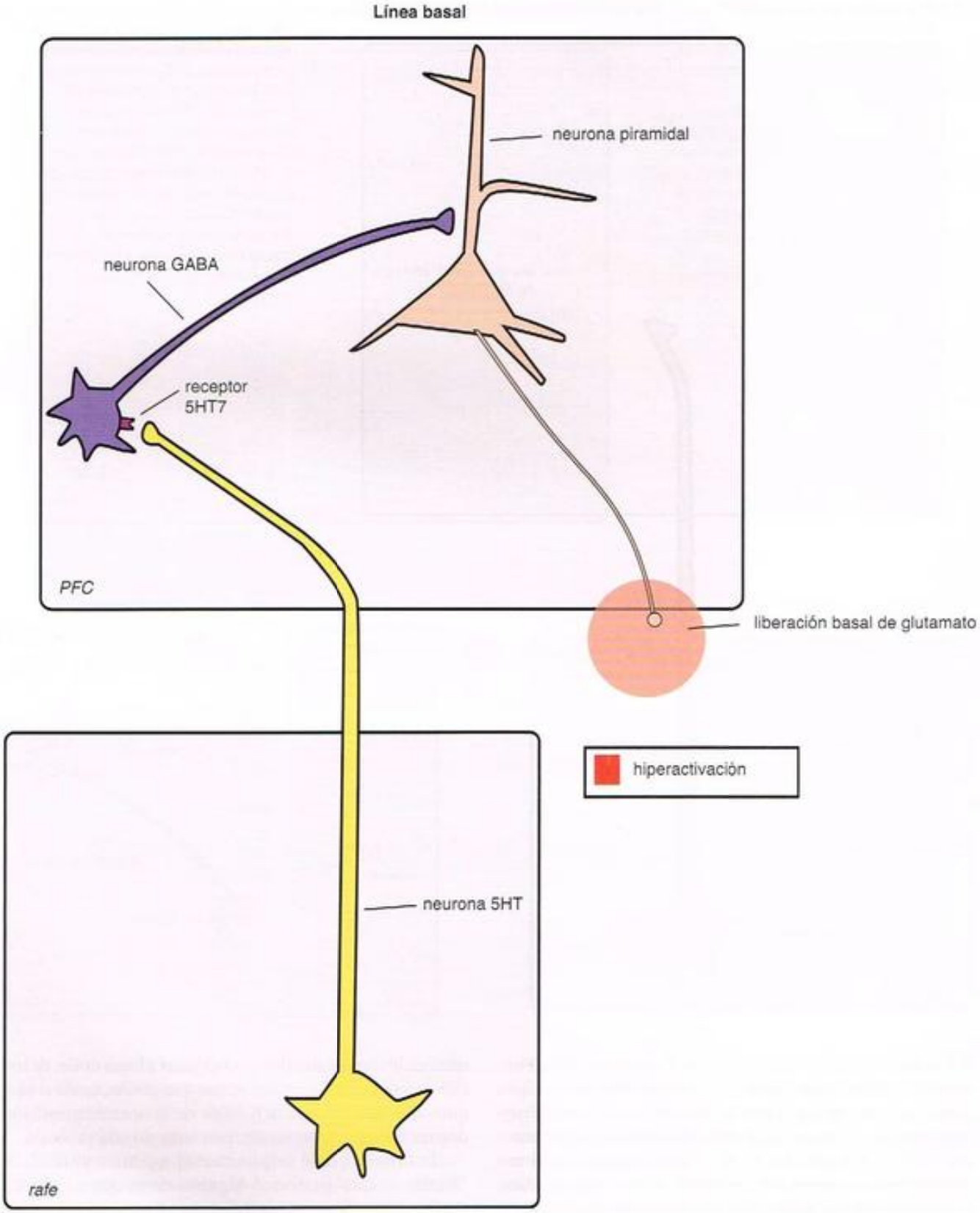



**Figura 5-61A. Función de receptores $5HT_7$ en el córtex prefrontal.** Una función principal de los receptores $5HT_7$ podría ser la regulación de las interacciones serotonina-glutamato. Las proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del rafe a la sinapsis del córtex prefrontal con interneuronas GABAérgicas que contienen receptores $5HT_7$. Las neuronas GABAérgicas, por su parte, hacen su sinapsis con las neuronas piramidales glutamatérgicas.

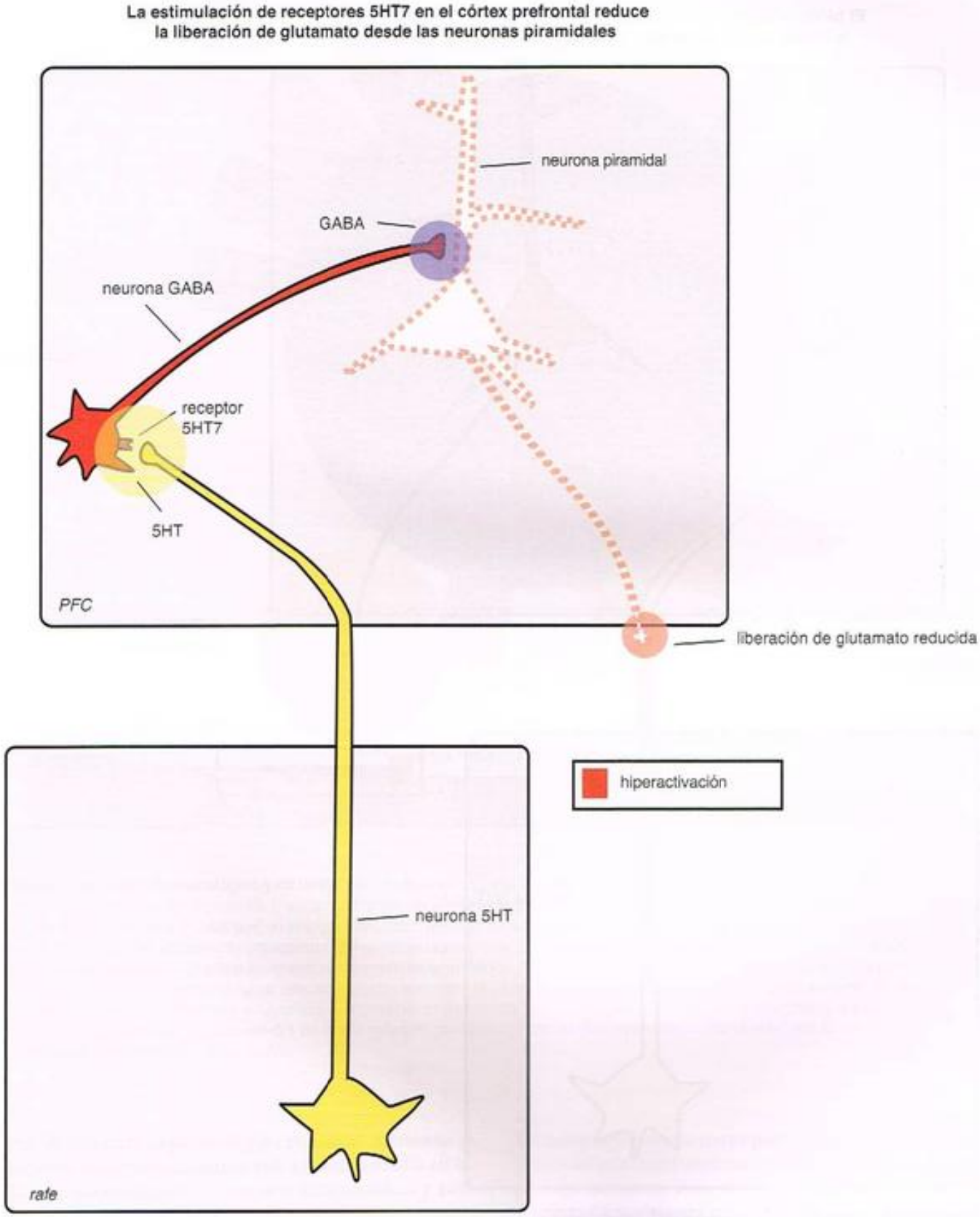



**Figura 5-61B. La estimulación de receptores $5HT_7$ en el córtex prefrontal reduce la liberación de glutamato desde las neuronas piramidales.** La serotonina se une a receptores $5HT_7$ en interneuronas GABA en el córtex prefrontal. Esto estimula la liberación de GABA (indicado mediante el color rojo de la neurona), lo que a su vez inhibe la liberación de glutamato (indicado mediante el borde punteado de la neurona glutamatérgica).

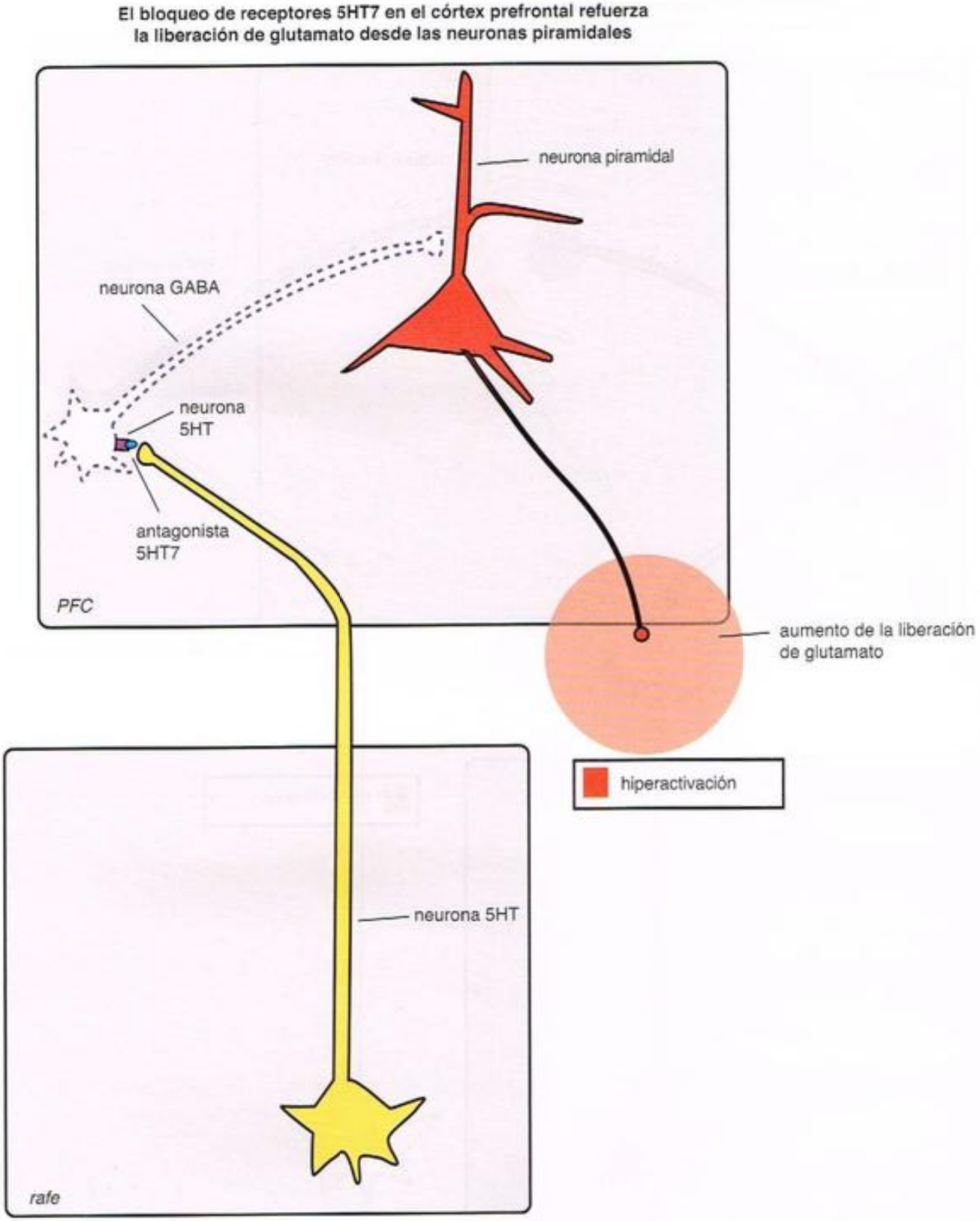



**Figura 5-61C. El bloqueo de receptores $5HT_7$ en el córtex prefrontal aumenta la liberación de glutamato desde las neuronas piramidales.** Si los receptores $5HT_7$ de las interneuronas GABAérgicas en el córtex prefrontal son bloqueados, la liberación de GABA queda inhibida (indicado mediante el borde punteado de la neurona GABA). Sin la presencia de GABA, las neuronas piramidales glutamatérgicas en el córtex prefrontal pueden quedar sobreactivadas (indicado mediante el color rojo de la neurona), dando lugar a un aumento de la liberación de glutamato.

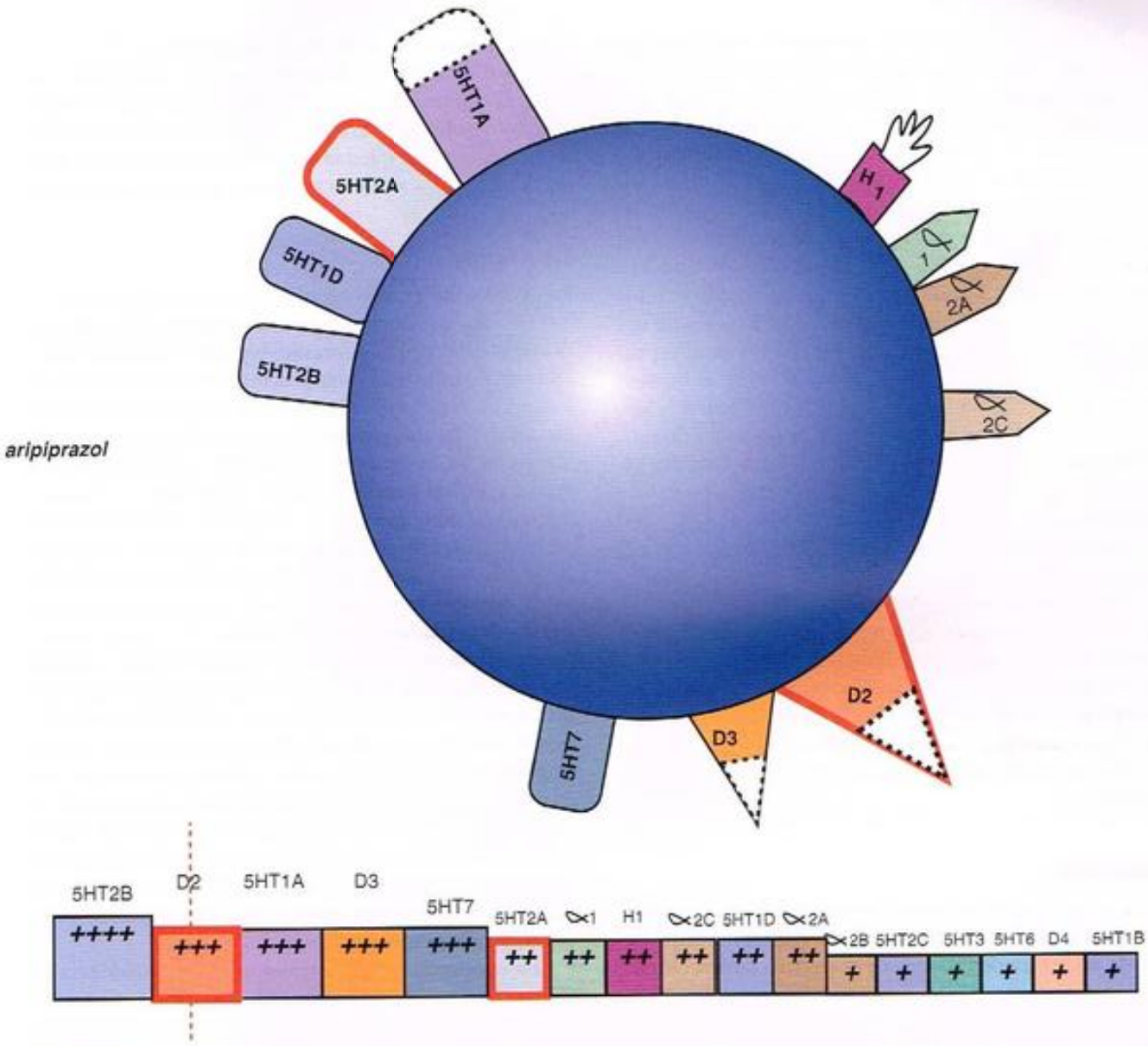



**Figura 5-62. Perfil farmacológico y de unión del aripiprazol.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión del aripiprazol. El aripiprazol difiere de la mayoría de los otros antipsicóticos en cuanto que es un agonista parcial en los receptores $D_2$ más que un antagonista. Otras importantes propiedades farmacológicas que podrían contribuir a su perfil clínico incluyen acciones de antagonista $5HT_{2A}$, agonista parcial de $5HT_{1A}$ y acciones antagonistas $5HT_7$. El aripiprazol carece o tiene una débil potencia de unión en receptores normalmente relacionados con sedación significativa. El aripiprazol también parece carecer de las acciones farmacológicas relacionadas con aumento de peso y mayor riesgo cardiometabólico, como aumento de los niveles en plasma de triglicéridos en ayunas o aumento de resistencia a la insulina. Al igual que todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

nes de agonista dopaminérgico como ser activante en algunos pacientes, causando una agitación media en lugar de tranquilización y acciones antipsicóticas y también puede causar náusea y ocasionalmente vómito. También, a veces altas dosis de aripiprazol no parecen aportar suficiente eficacia antipsicótica en algunos pacientes difíciles de tratar; en algunos casos psicóticos, las dosis superiores a cierto punto dejan de ser efectivas o incluso resultan ligeramente menos efectivas que dosis algo menores. Esas observaciones sugieren que el aripiprazol podría ser mejorado en esos pacientes con acciones antagonistas superiores, con una situación más cercana a la parte de antagonista total de la izquierda del espectro mostrado en la Figura 5-35.

Por otro lado, hay quien cree que el aripiprazol es "demasiado frío", lo que significa que es demasiado antagonista porque puede tener acciones de tipo antagonista como el causar acatisia en algunos pacientes, que normalmente se reduce con la reducción de la dosis o administrando un anticolinérgico o una benzodiacepina. En este caso, el aripiprazol podría ser mejorado situándolo más cerca de la parte agonista del espectro mostrado en la Figura 5-35. La verdad es que no hay ningún fármaco *"Ricitos de Oro"* que se adapte a todos los pacientes. Hay fármacos en las últimas fases de desarrollo clínicos que son más antagonistas en el espectro que el aripiprazol (ver exposición sobre el brexpiprazol y la cariprazina a continuación y Figura 5-35). Pronto contaremos con una cartera de opciones de agonistas parciales para personalizar la oferta a las distintas necesidades de cada paciente, ya que aquí no vale la "talla única".

Está disponible una formulación intramuscular del aripiprazol para uso a corto plazo, como comprimido bucodispersable y una formulación líquida. También hay un inyectable de cuatro semanas en la última fase de desarrollo clínico y se lo espera con expectación como otra opción potencial de antipsicótico atípico en *depot* para garantizar el cumplimiento, especialmente en psicosis de aparición temprana donde el perfil favorable de tolerabilidad del aripiprazol podría ser particularmente bien recibido.

## Brexpiprazol

Como su nombre indica, el brexpiprazol está químicamente relacionado con el aripiprazol. Difiere del aripiprazol de varios modos desde la perspectiva farmacológica (comparar Figuras 5-63 y 5-62). El brexpiprazol sigue en la última fase de ensayos clínicos, por lo que las correlaciones clínicas de estas diferencias farmacológicas tan solo están empezando a ser establecidas ahora. En primer lugar, el brexpiprazol es más antagonista $D_2$ que el aripiprazol, lo que lo desplaza a la izquierda hacia la parte de antagonista total del espectro en la Figura 5-35. En segundo lugar, el brexpiprazol tiene un antagonismo $5HT_{2A}$, agonismo parcial $5HT_{1A}$ y antagonismo $\alpha 1$ más potente respecto a su agonismo parcial $D_2$ (Figura 5-63) que el aripiprazol (Figura 5-62), lo que teóricamente reforzaría sus propiedades de antipsicótico atípico y reduciría los SEP a pesar de ser más antagonista $D_2$ que el aripiprazol. Los ensayos clínicos hasta la fecha de hecho lo confirman, dado que hay una incidencia muy baja de SEP y solo rara acatisia para el brexpiprazol. Esto aún debe ser confirmado en ensayos a gran escala que ya están en marcha. Es esperable que el brexpiprazol tenga actividad antipsicótica y antimaniaca como el aripiprazol, pero quizá con un perfil de tolerabilidad más favorable. Sus propiedades de agonista parcial de $5HT_{1A}$ y antagonista de $5HT_7$ (Figura 5-63) también sugieren acciones antidepresivas como el aripiprazol. Finalmente, el brexpiprazol es un tratamiento potencial para la agitación y la psicosis en demencia, pero aún quedan muchos ensayos clínicos para confirmar su eficacia y su seguridad para esta aplicación.

## Cariprazina

La cariprazina es otro agonista parcial de dopamina $D_2$ en la última fase de ensayos clínicos para la esquizofrenia, manía bipolar aguda, depresión bipolar y depresión resistente al tratamiento. La cariprazina es más antagonista de los receptores $D_2$ que el aripiprazol, lo que la desplaza hacia el extremo antagonista del espectro de la Figura 5-35. Sin embargo, la cariprazina también es menos agonista que el agonista parcial asociado, bifeprunox, un agente que no recibió la aprobación de la FDA y tuvo efectos clínicos consistentes con un exceso de agonismo –concretamente, menos eficacia que los antipsicóticos de comparación, demasiado activante, ajuste de dosis demasiado lento y demasiadas náuseas y vómitos. En teoría, la cariprazina sería preferible a dosis superiores para la manía y la esquizofrenia, para enfatizar sus acciones antagonistas y a bajas dosis para la depresión, para enfatizar sus acciones agonistas y potencialmente sus propiedades únicas de preferencia $D_3$. Dosificación, eficacia y efectos secundarios siguen en investigación, pero hasta el momento se han identificado pocos problemas de aumento de peso o metabólicos. Este compuesto tiene dos metabolitos activos de muy larga duración con el novedoso e interesante potencial de desarrollo como *depot* oral, semanal, quincenal, o incluso mensual.

La cariprazina ha mostrado una baja incidencia de SEP en ensayos clínicos, quizá porque tiene potentes acciones de agonista parcial $5HT_{1A}$ y menor antagonismo $5HT_{2A}$ (Figura 5-64). A dosis superiores, la cariprazina potencialmente bloquearía los receptores $5HT_7$ y $5HT_{2C}$ en cuanto a hipotéticas acciones antidepresivas. A dosis muy bajas hay interesantes posibilidades teóricas sugeridas por la afinidad con preferencia única de la cariprazina por $D_3$ sobre $D_2$, siendo ambas acciones acciones de agonista parcial más que de antagonista (Figura 5-64). La función de los receptores $D_3$ es mayormente desconocida, aunque podría estar relacionada con cognición, humor, emociones y recompensa/abuso de sustancias. Ha sido difícil diseccionar la función de los receptores $D_2$ desde los receptores $D_3$, dado esencialmente que todos los antipsicóticos actúan en ambos receptores, con los efectos clínicos atribuidos a sus acciones $D_2$. Sin embargo, con la cariprazina, hay una ventana de selectividad para acciones $D_3$ a bajas dosis donde los receptores $D_3$ son preferentemente ocupados (Figura 5-64), y esto crea la oportunidad teórica de determinar si las acciones de

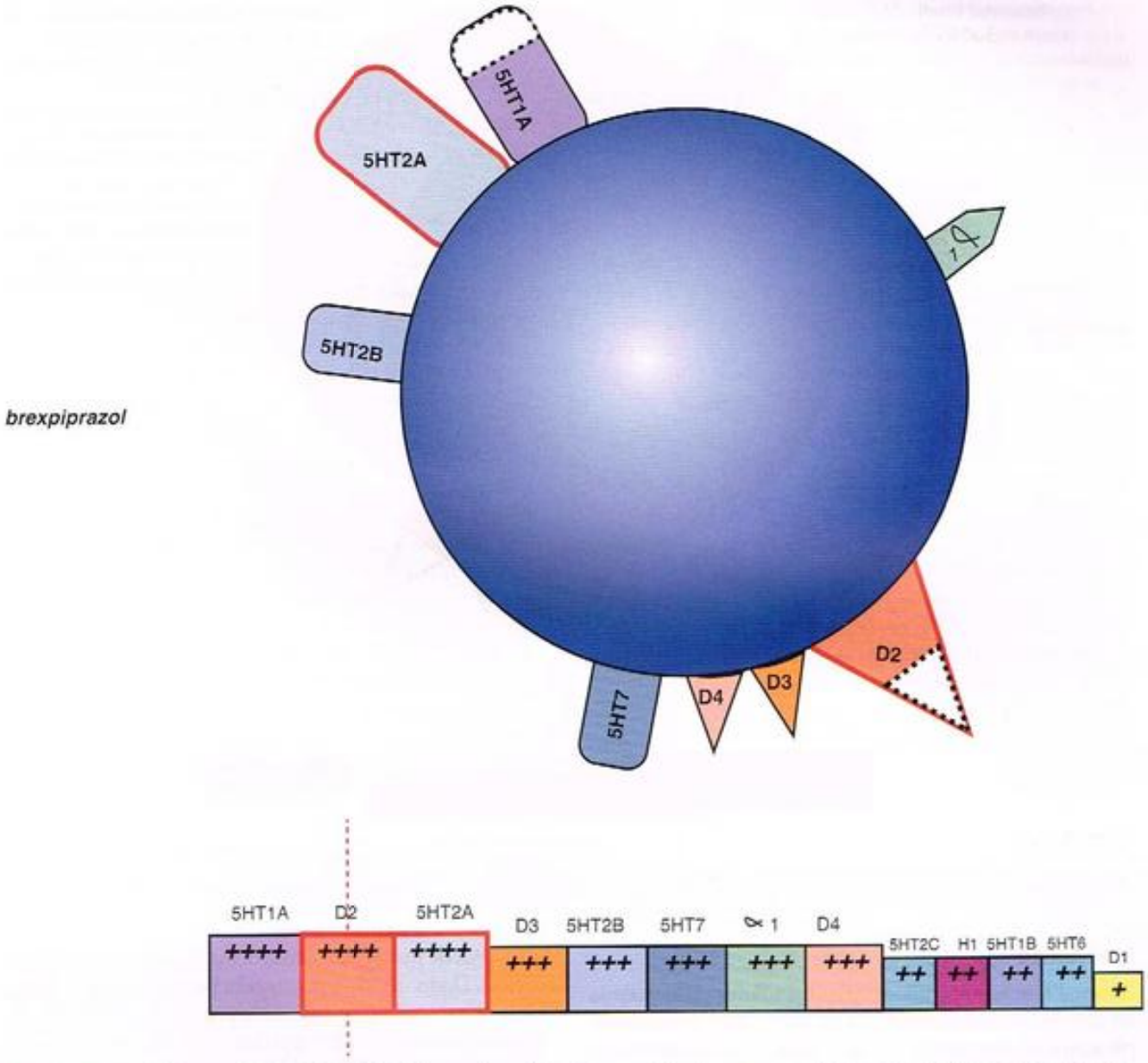


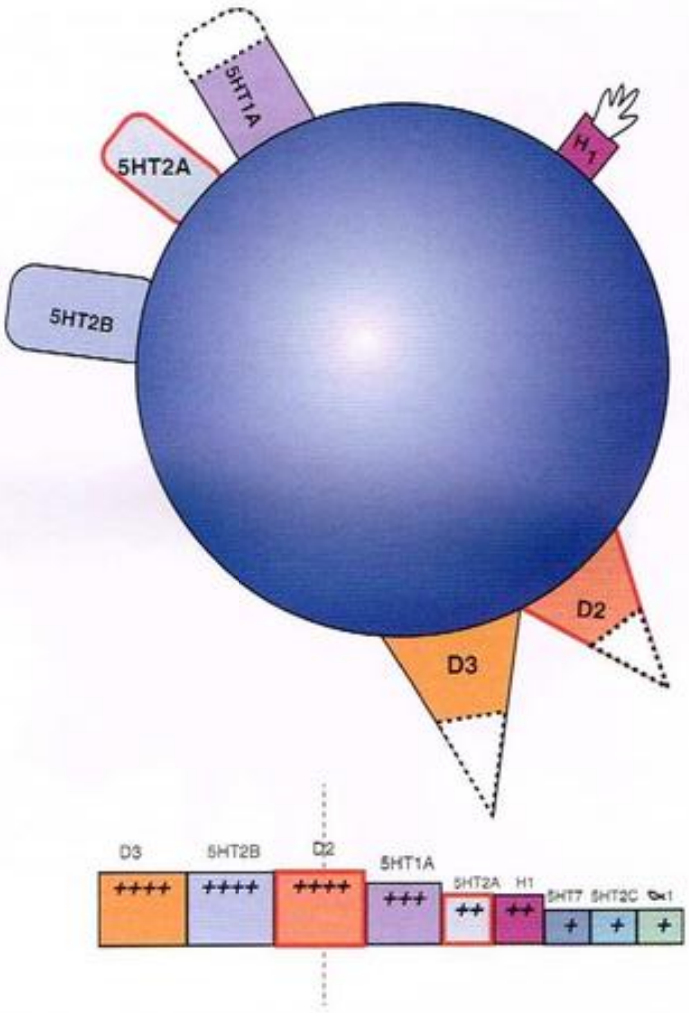

**Figura 5-63. Perfil farmacológico y de unión del brexpiprazol.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión del brexpiprazol. El brexpiprazol tiene un perfil farmacológico similar al del aripiprazol: es un agonista parcial en los receptores $D_2$ más que antagonista y también se une potentemente a $5HT_{2A}$, $5HT_{1A}$ y $5HT_7$. El brexpiprazol parece carecer de acciones en receptores normalmente relacionados con sedación, aumento de peso y mayor riesgo cardiometabólico significativos, aunque es demasiado pronto para evaluar el perfil clínico de esta medicación. Al igual que los demás antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida según la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

preferencia $D_3$ tienen un perfil clínico diferente a las acciones $D_2$ (más $D_3$) del resto de antipsicóticos.

## Los otros

### Sulpirida

La sulpirida es un compuesto anterior estructuralmente relacionado con la amisulprida que fue desarrollado como antipsicótico convencional (Figura 5-65). Aunque generalmente causa SEP y elevación de prolactina a la dosis antipsicótica usual, podría ser activante y tener eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia y sobre la depresión a bajas dosis, donde tiene preferencia por $D_3$. Este agente, aunque agonista parcial $D_2$, probablemente tenga propiedades farmacológicas muy cercanas a las de un antagonista silencioso y podría funcionar solo como agonista parcial a bajas dosis y como una antagonista $D_2$ más convencional a dosis antipsicóticas más altas (Figura 5-35).




*cariprazina*

**Figura 5-64. Perfil farmacológico y de unión de la cariprazina.** Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la cariprazina. La cariprazina tiene potentes acciones sobre los receptores $D_3$, $5HT_{2B}$, $D_2$ y $5HT_{1A}$, con relativa menor afinidad a $5HT_{2A}$ y $H_1$. Al igual que todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

## Amisulprida

Al igual que la sulpirida, la amisulprida fue desarrollada en Europa y otros países antes de que se llegara a apreciar plenamente el concepto de agonismo parcial dopaminérgico. Así, no se ha probado en los mismos sistemas que los agentes más nuevos, pero hay algunas pistas clínicas que muestran que la amisulprida no es sólo un antipsicótico atípico, sino que tiene estas propiedades clínicas debido a que es un agonista parcial muy cercano al extremo antagonista del espectro $D_2$ (Figura 5-35). La amisulprida no tiene una afinidad apreciable a los receptores $5HT_{2A}$ o $5HT_{1A}$ que explique su baja propensión a SEP, así como la mejoría observada sobre los síntomas negativos en la esquizofrenia, particularmente a bajas dosis, pero es antagonista de los receptores $5HT_7$ (Figura 5-66). Como todos los antipsicóticos, no se sabe cómo la acción de la amisulprida sobre los receptores $D_3$ puede contribuir a su perfil clínico.

La propiedad de la amisulpirida de producir ganancia de peso, dislipidemia y diabetes no ha sido muy investigada. Puede producir prolongación del QTc dosis dependiente. Dado que la amisulprida puede producir elevación de prolactina, aunque se le puede clasificar apropiadamente como agonista parcial, está más próxima a un antagonista silencioso que lo que está el aripripazol dentro del espectro agonista parcial, y solo puede funcionar como agonista parcial a dosis bajas y como un antagonista $D_2$ más convencional a dosis altas (ver Figura 5-35).

## Sertindol

El sertindol es un antipsicótico atípico con propiedades antagonistas $5HT_{2A}$-$D_2$ (Figura 5-67). Fue originalmente aprobado en varios países europeos, retirado posteriormente a partir de estudios sobre su seguridad cardiaca y el potencial de prolongación del QT, y finalmente reintroducido en varios países como un agente de segunda línea. Puede ser útil para algunos pacientes en los que otros antipsicóticos han fracasado y que pueden disponer de una monitorización estrecha de su estado cardíaco e interacciones farmacológicas.

*sulpirida*

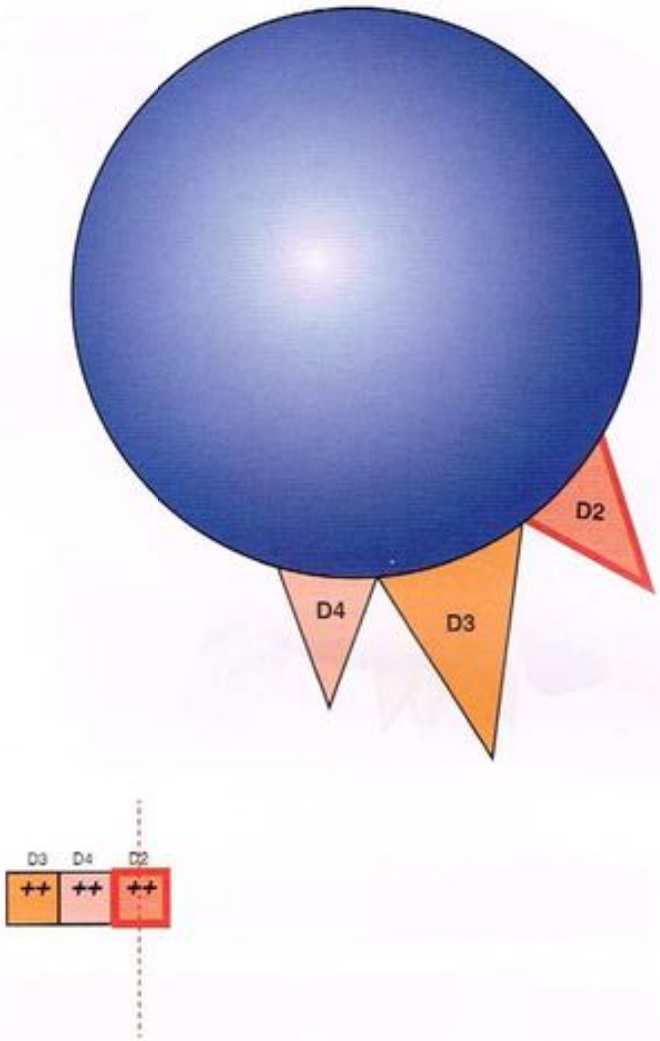



**Figura 5-65. Perfil farmacológico y de unión de la sulpirida.** Esta figura representa el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la sulpirida. A dosis usuales, la sulpirida tiene el perfil de un antipsicótico convencional, pero a bajas dosis puede ser agonista parcial sobre los receptores $D_2$, aunque probablemente más cercano al extremo antagonista del espectro. Como en todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

### Perospirona

La perospirona es un antipsicótico atípico con propiedades de antagonista $5HT_{2A}$ y $D_2$ disponible en Japón (Figura 5-68). Sus acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ podrían contribuir a su eficacia. Su capacidad de provocar aumento de peso, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes no está bien investigada. Generalmente se administra tres veces al día, contándose con más experiencia en el tratamiento de la esquizofrenia que de la manía.

## Antipsicóticos en la práctica clínica

La prescripción de los antipsicóticos en la práctica clínica puede ser muy diferente de su estudio en ensayos clínicos. Los pacientes reales son a menudo más complicados, muchos tienen diagnósticos que no cumplen criterios diagnósticos para las indicaciones formalmente estudiadas, y en general tienen mucha más comorbilidad que los pacientes estudiados en los ensayos clínicos. Por eso es importante para los psicofarmacólogos apreciar que diferentes antipsicóticos atípicos pueden tener efectos clínicos distintos sobre cada paciente individual en la práctica clínica, y estos no siempre son bien estudiados en ensayos aleatorizados controlados. Esto también significa que los efectos clínicos medidos en los ensayos clínicos pueden no ser los mejores indicadores del rango de posibles respuestas clínicas en un paciente individual. Además, las dosis óptimas sugeridas en los ensayos clínicos no son a menudo las mismas dosis óptimas empleadas en la práctica clínica (demasiado altas para algunos fármacos; demasiado bajas para otros). Finalmente, aunque prácticamente todos los estudios son comparaciones de monoterapias y/o placebo, muchos pacientes reciben dos antipsicóticos o un antipsicótico junto a otros fármacos psicotrópicos en el marco de la práctica clínica. Algunas veces esto es racional y está justificado, y otras veces no. Aquí expondremos brevemente algunos de los problemas que han surgido al intentar aplicar el conocimiento sobre los me-

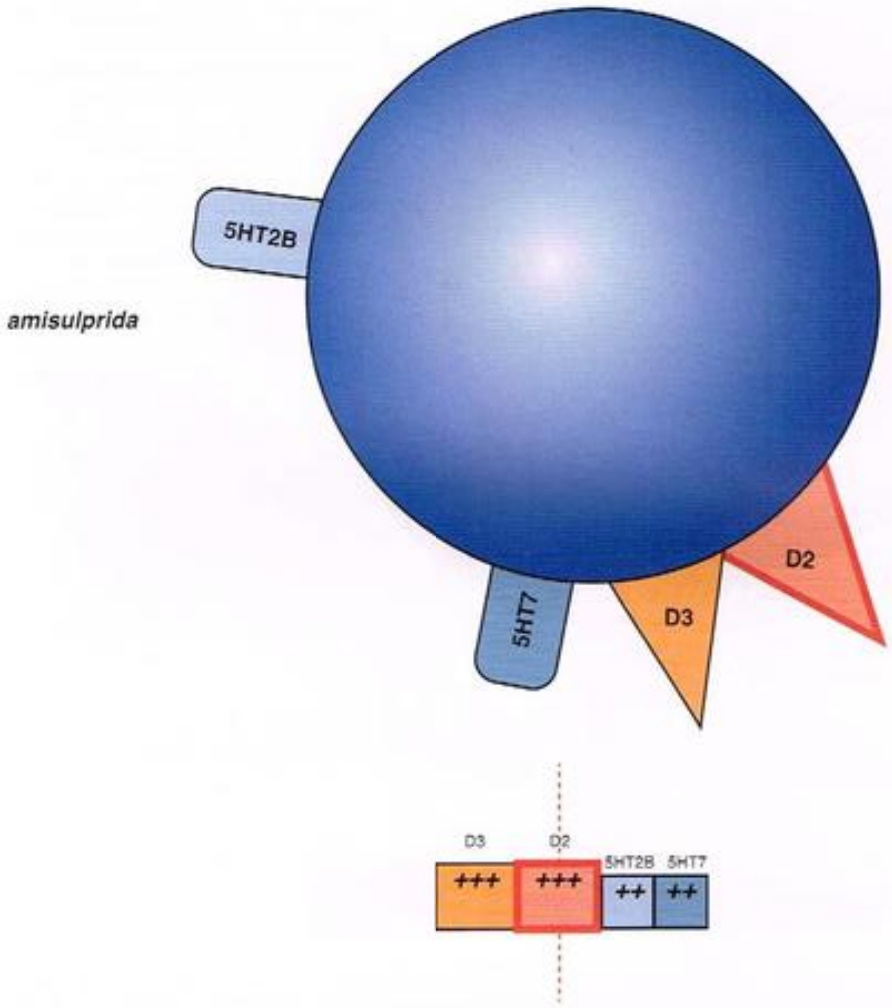



**Figura 5-66. Perfil farmacológico y de unión de la amisulprida.** Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la amisulprida. La amisulprida no tiene afinidad a receptores $5HT_{2A}$ o $5HT_{1A}$, pero puede ser un agonista parcial sobre los receptores $D_2$ más que un antagonista. Al igual que en todos los antipsicóticos atípicos tratado en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

canismos farmacológicos de acción presentados hasta ahora en este capítulo a la utilización de los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica.

## El arte de cambiar de antipsicóticos

Podría parecer que cambiar de un antipsicótico a otro es fácil, pero esto ha demostrado ser problemático para muchos pacientes. El cambio de antipsicóticos requiere la habilidad de cambiar al paciente en sí. De otra forma, puede desarrollar agitación, activación, insomnio, psicosis de rebote y efectos de abstinencia, especialmente rebote anticolinérgico si se hace demasiado rápido o sin delicadeza; esto es particularmente evidente cuando se intenta detener de manera abrupta un antipsicótico e introducir el otro a plena dosis (Figura 5-69). Por supuesto, en ocasiones hay que hacerlo así bajo ciertas circunstancias cuando no hay tiempo de una transición más cuidadosa. Por supuesto, las dosis plenas pueden ser administradas a un paciente que no este tomando ningún antipsicótico cuando se inicia el tratamiento. Sin embargo, en un escenario de cambio de antipsicóticos, normalmente es necesaria alguna forma de transición si se quiere que la situación clínica permanezca estable o mejore. En este caso, los mejores resultados consisten en cruzar los ajustes a lo largo de varios días o semanas (Figura 5-70). Esto genera una administración concomitante de dos antipsicóticos durante un tiempo mientras se sube la dosis de uno y se baja la de otro, y esto es una polifarmacia aceptable, y de hecho deseable, hasta que la transición queda completada (Figura 5-70).

Algunas veces esta transición entre dos agentes semejantes puede llevar mucho tiempo. Sin embargo, es importante completar la transición y no quedarnos en el ajuste cruzado, como se muestra en la Figura 5-71. A veces ocurre que cuando se inicia el ascenso de dosis de uno de los fármacos a la vez que el descenso del otro, el paciente empieza a estar mejor, lo que provoca que el clínico pare en el ajuste sin completar la transición a una dosis plena del agente nuevo y la interrupción del antiguo. Esto

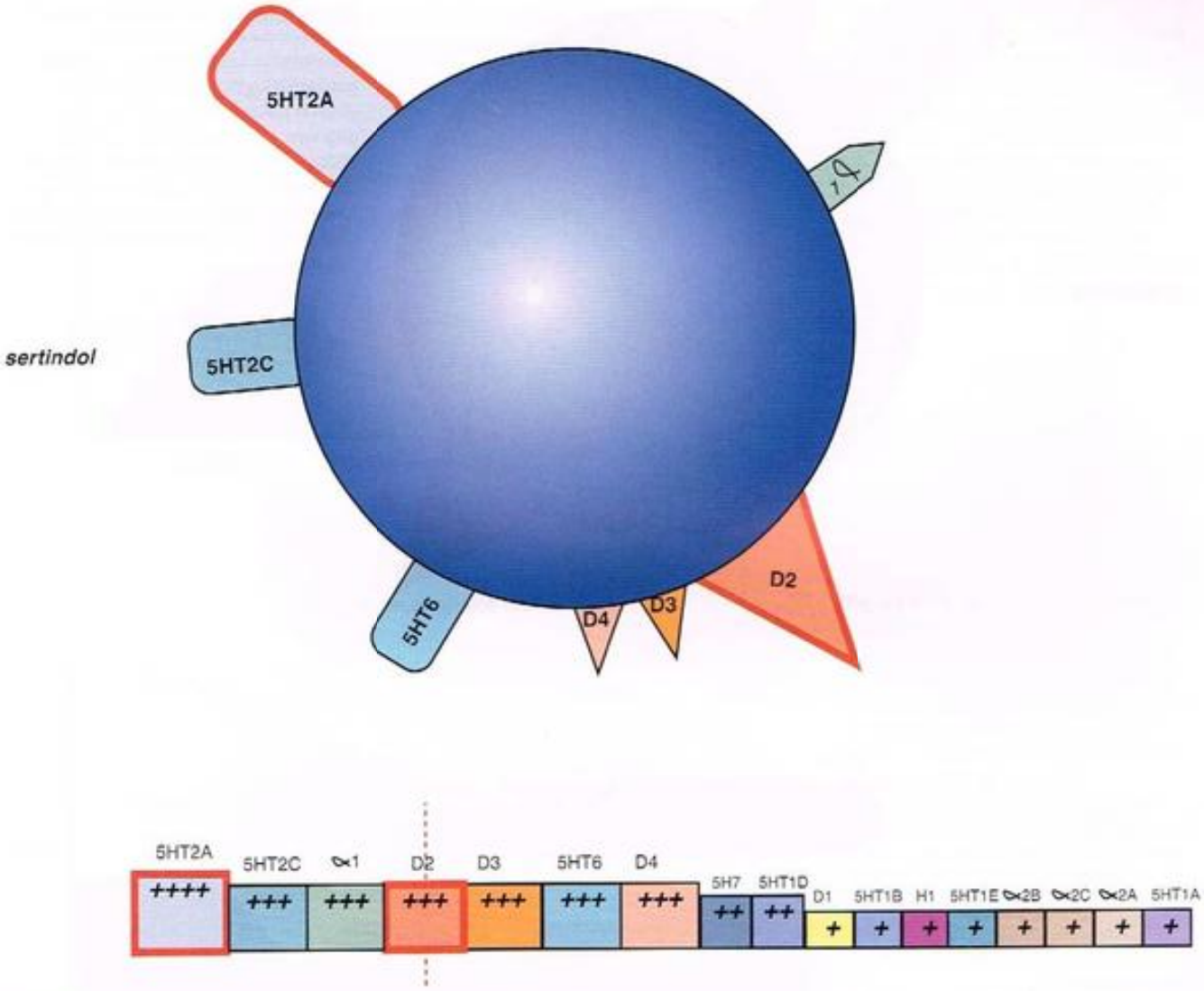



**Figura 5-67. Perfil farmacológico y de unión del sertindol.** Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión del sertindol. Sus potentes acciones antagonistas sobre los receptores $\alpha_1$ podrían contribuir a algunos de los efectos secundarios del sertindol. Al igual que en todos los antipsicóticos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

no se recomienda de forma general, dado que el objetivo es un ensayo completo con el segundo agente, y la polifarmacia a largo plazo de dos agentes no ha sido bien estudiada y puede ser bastante cara. Si el segundo agente no es satisfactorio, es en general preferible intentar con un tercero (Figura 5-70) más que volver al empleo de dos agentes juntos de forma indefinida en lo que sería una polifarmacia inaceptable (Figura 5-71).

El cambio entre dos agentes que tengan una farmacología similar normalmente es más sencillo, más rápido y tiene las complicaciones mínimas; concretamente pasar de una *pina* a otra, o de una *dona* a otra, a lo largo de tan solo una semana (Figura 5-72). Sin embargo, puede haber problemas si el cambio es demasiado rápido de una *pina* a una *dona* (Figura 5-73). Tal como queda tratado ampliamente en este capítulo, las características de unión de las *pinas* y las *donas* son diferentes, siendo la diferencia más sorprendente que las *pinas* por lo general tiene más acciones anticolinérgicas y antihistamínicas (Figura 5-39) y más acciones antagonistas $\alpha_1$ (Figura 5-40), y, por tanto, suelen ser más sedantes que las *donas*, que tienen menor potencia de unión en estas zonas.

Por tanto, al cambiar de una *pina* a una *dona*, suele ser conveniente detener la *pina* lentamente –durante al menos dos semanas– para permitir que el paciente se readapte a la abstinencia del bloqueo de los receptores colinérgicos, histamínicos y $\alpha_1$, haciendo la transición más

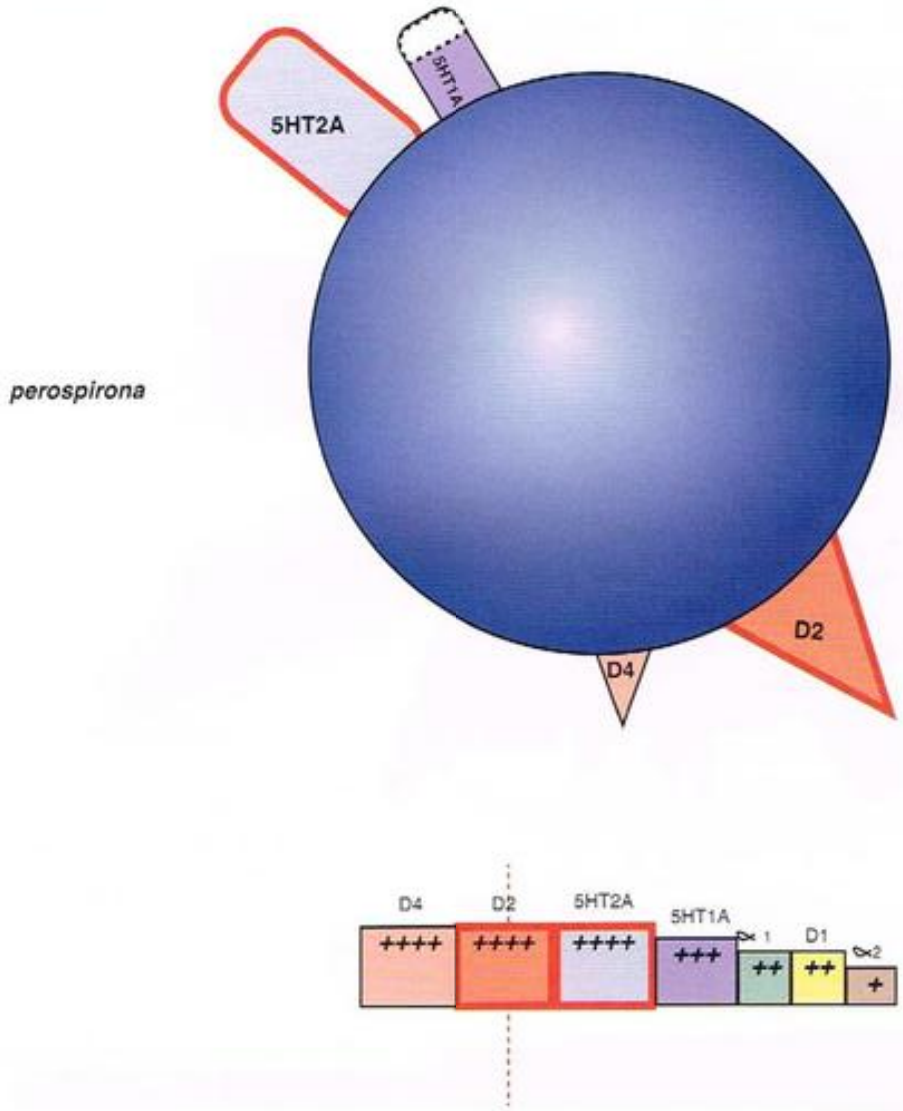



**Figura 5-68. Perfil farmacológico y de unión de la perospirona.** Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la perospirona. Las acciones de agonista parcial $5HT_{1A}$ podrían contribuir a su eficacia para síntomas del humor y cognitivos. Al igual que en todos los antipsicóticos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con la técnica y de un laboratorio otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

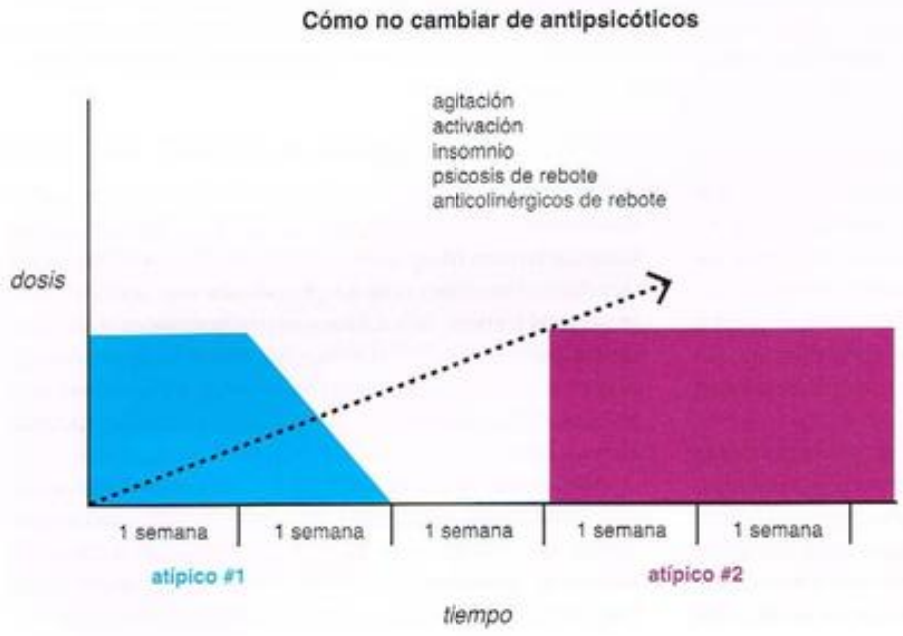



**Figura 5-69. Cómo NO cambiar de antipsicóticos.** Pasar a los pacientes de un antipsicótico a otro requiere mucho cuidado para garantizar que no desarrollen síntomas de abstinencia, psicosis de rebote o agravamiento de los efectos secundarios. Generalmente, esto significa no interrumpir de forma abrupta el primer antipsicótico, no permitir desfases entre la administración de los antipsicóticos e iniciar el segundo antipsicótico a plena dosis.

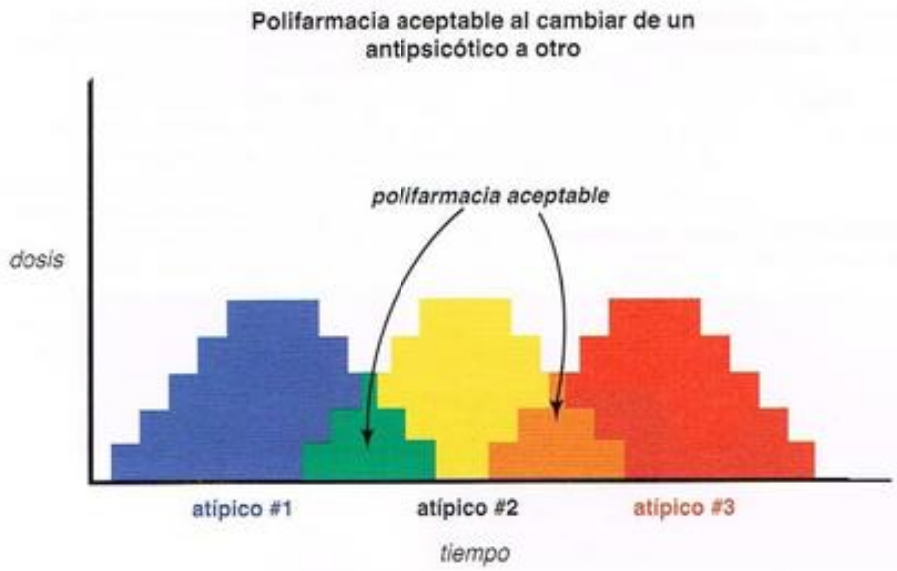



**Figura 5-70. Cambio de un antipsicótico a otro.** Cuando se cambia de un antipsicótico a otro, normalmente es prudente hacer un "ajuste cruzado" –es decir, reducir la dosis del primer fármaco a la vez que se aumenta la dosis del otro a lo largo de unos días o semanas. Esto supone una administración transitoria de los dos fármacos, pero está justificado para reducir efectos secundarios y el riesgo de síntomas de rebote y acelerar la transición con éxito al segundo fármaco.

**Figura 5-71. Atrapado en el ajuste cruzado.** Cuando se cambia de un antipsicótico atípico a otro, el paciente podría mejorar en el transcurso de un ajuste cruzado. Se produce polifarmacia si el ajuste cruzado es detenido en este punto y el paciente continúa con ambos fármacos indefinidamente. Generalmente, es mejor completar el ajuste cruzado tal como se muestra en la Figura 5-70, con interrupción del primer agente y un ensayo adecuado de monoterapia con el segundo fármaco antes de tener que intentar una polifarmacia a largo plazo.

tolerable, sin rebote anticolinérgico, agitación ni insomnio (Figura 5-73). Cuando se interrumpe la *pina* específica clozapina, siempre se debe detener muy lentamente, durante cuatro semanas o más si es posible, para minimizar las posibilidades de psicosis de rebote así como anticolinérgicos de rebote (Figura 5-74).

Cuando se cambia en la otra dirección, concretamente, de una *dona* a una *pina*, generalmente es mejor ajustar al alza la *pina* durante dos semanas o más, aunque normalmente se puede detener la *dona* en tan solo una semana. Esto permite al paciente construir su tolerancia a los efectos sedantes de la mayoría de las *pinas* (Figura 5-75).

Cambiar desde y hacia el aripiprazol es un caso especial, en parte porque tiene propiedades farmacológicas diferentes y en parte porque tiene mayor potencia para el receptor $D_2$ que otros muchos fármacos, lo que significa que su administración causa esencialmente una retirada inmediata del primer fármaco de los receptores $D_2$. Estos principios probablemente sean aplicables a los nuevos "*pip* y un *rip*" (concretamente, brexpiprazol y cariprazina), dado que ambos tienen características de unión a $D_2$ y potencias similares, y son agonistas parciales $D_2$, pero hay poca experiencia hasta el momento sobre el cambio desde o hacia el brexpiprazol o la cariprazina.

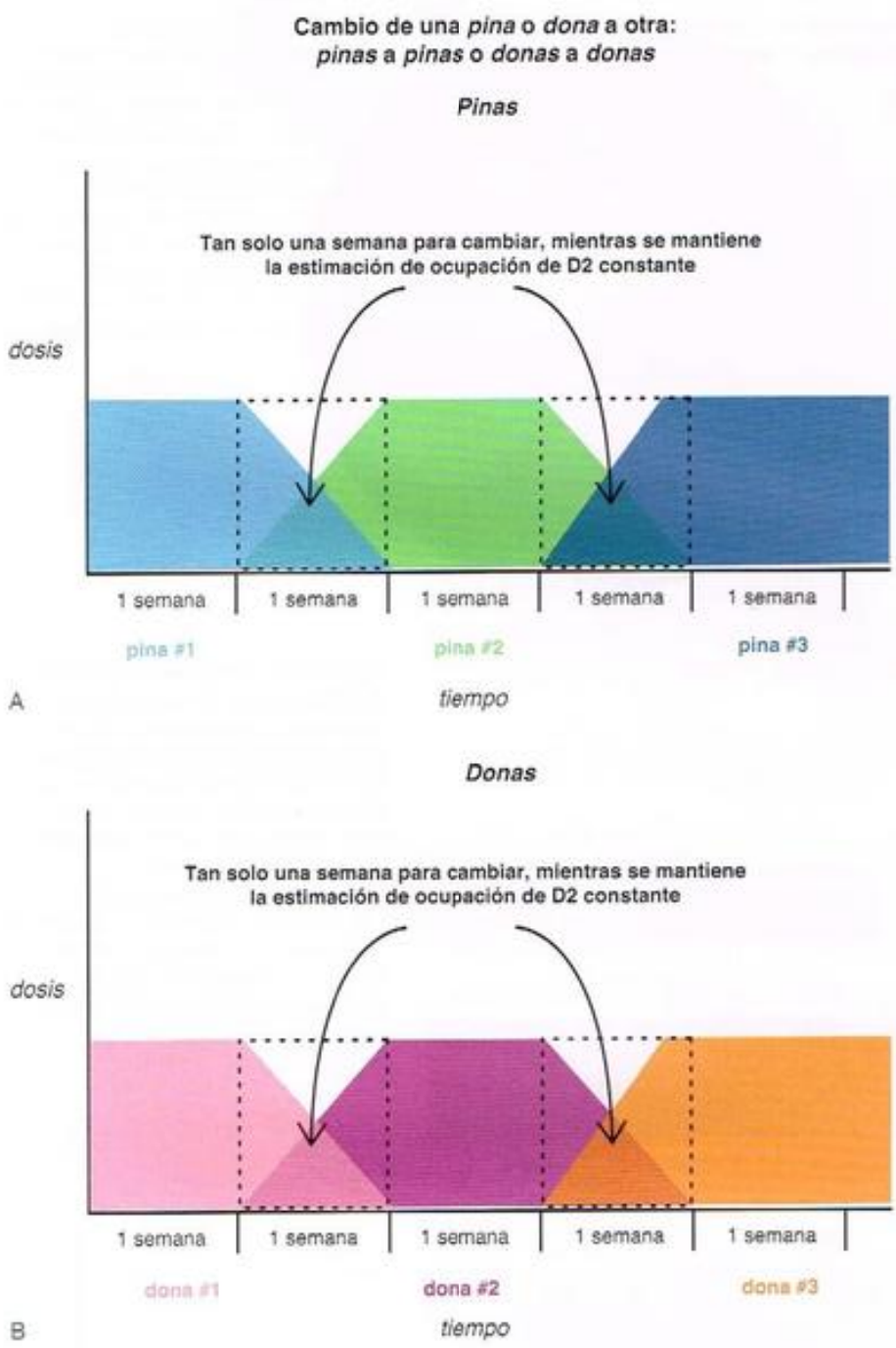



**Figura 5-72. Cambio de una *pina* o *dona* a otra.** (A) Cuando se cambia de una *pina* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) a otra, es prudente hacer el cambio en tan solo una semana, mientras se mantiene constante la estimación de ocupación del receptor $D_2$. (B) Del mismo modo, cuando se cambia de una *dona* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) a otra, es prudente hacer el cambio en tan solo una semana, mientras se mantiene constante la estimación de ocupación del receptor $D_2$.

## Cambio a aripiprazol

Específicamente, cuando se hace un cambio a aripiprazol desde una *pina*, en muchos pacientes puede ser una buena idea comenzar con una dosis media, y no baja, al introducir el aripiprazol, estableciendo la dosis de aripiprazol rápidamente en 3-7 días mientras se dejan dos semanas para ajustar la *pina* (Figura 5-76). La recomendación para un ajuste al alza rápido del aripiprazol parte del hecho de que esencialmente sustituye el primer fármaco en el receptor $D_2$ inmediatamente y puede ser útil por lo tanto para que el aripiprazol alcance su dosis terapéutica rápidamente. El ajuste a la baja más lento de la *pina* permite la readaptación de los receptores colinérgicos e histaminérgicos para minimizar la abstinencia y el ajuste también permite una aparición más lenta de las posibles acciones sedantes mientras se establece la dosis plena de aripiprazol (Figura 5-76). Cuando se realiza el cambio a aripiprazol desde una *dona* (Figura 5-77), también puede ser útil iniciar una dosis media, y no baja, de aripiprazol y aumentar rápidamente durante 3-7 días, aunque

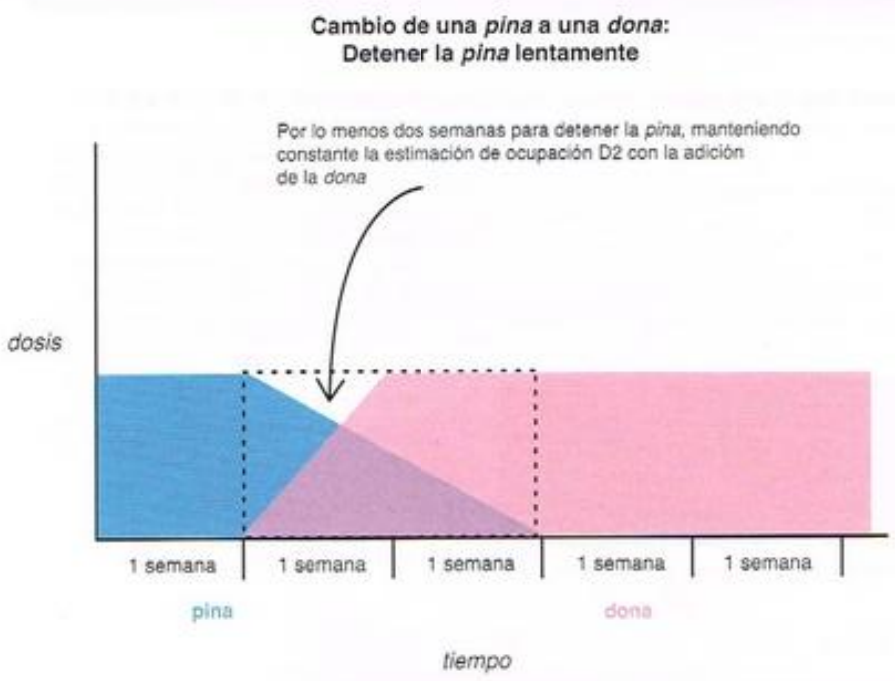



**Figura 5-73. Cambio de una *pina* a una *dona*.** Cuando se cambia de una *pina* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) a una *dona* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona), es prudente emplear por lo menos dos semanas para detener la *pina*, mientras se mantiene constante la estimación de ocupación del receptor $D_2$ durante la adición de la *dona*.

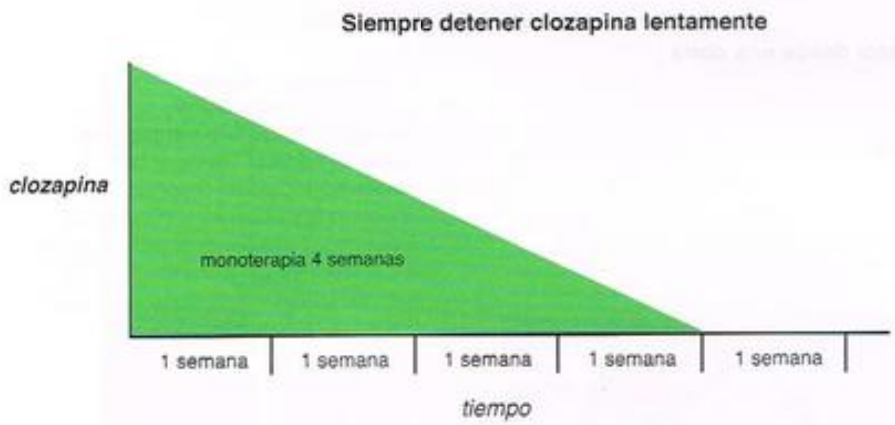



**Figura 5-74. Retirada de clozapina.** Cuando se detiene la administración de clozapina, es siempre necesario hacerlo lentamente, con cuatro semanas de ajuste a la baja antes de comenzar con otro antipsicótico.

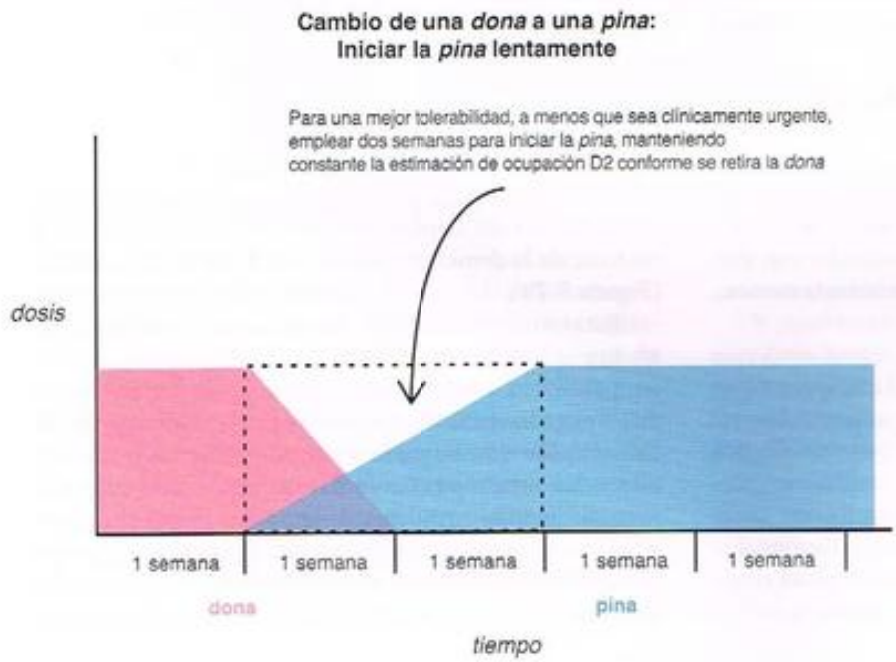



**Figura 5-75. Cambio de una *dona* a una *pina*.** Cuando se cambia de una *dona* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) a una *pina* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina), se puede obtener una mejor tolerabilidad si se ajusta la *pina* al alza a lo largo de dos semanas, mientras se mantiene constante la estimación de ocupación $D_2$ conforme se retira la *dona*.

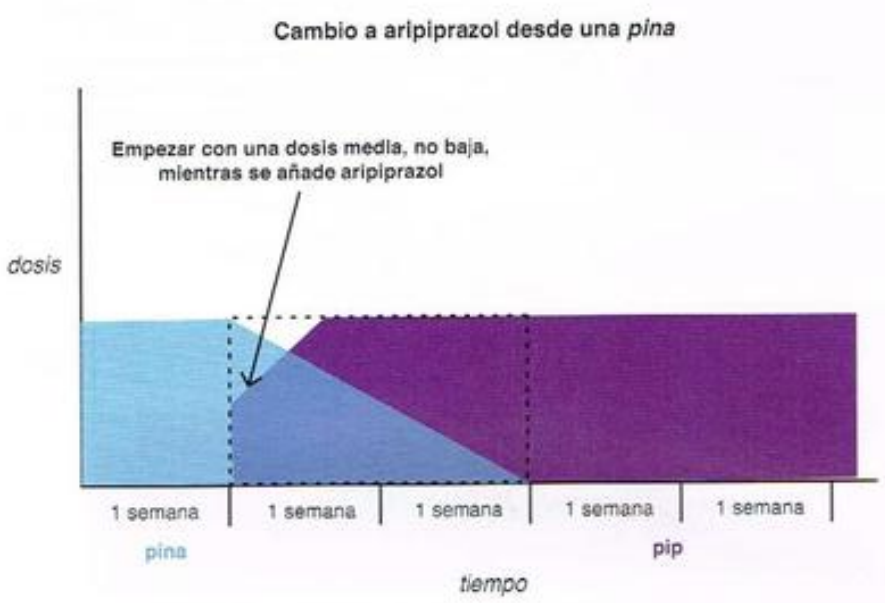



**Figura 5-76. Cambio a aripiprazol desde una *pina*.** El aripiprazol tiene mayor afinidad a los receptores $D_2$ que la mayoría de *pinas* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina); así, los síntomas irruptivos a pesar de la medicación son más probables cuando se cambia desde una *pina* al aripiprazol. Una estrategia prudente, por tanto, es empezar con el aripiprazol a una dosis media, más que con una dosis baja, mientras se ajusta a la baja la *pina* lentamente durante dos semanas.

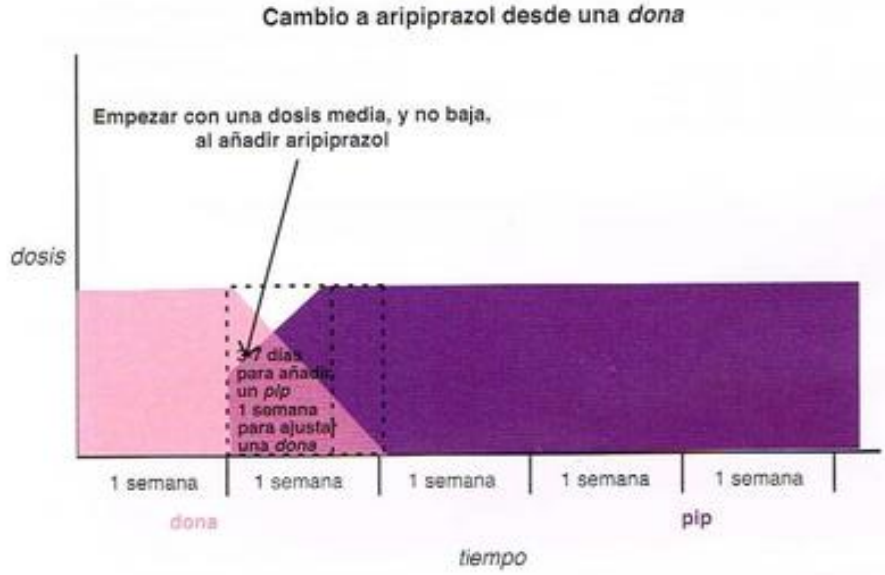



**Figura 5-77. Cambio a aripiprazol desde una *dona*.** Cuando se hace el cambio de aripiprazol desde una *"dona"* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona), se recomienda iniciar el aripiprazol a una dosis media, más que baja, mientras se ajusta a la baja la *dona* durante una semana.

es posible ajustar la *dona* en una semana, dado que las *donas* tienen menor probabilidad de ser asociadas con síntomas de abstinencia anticolinérgicas y antihistamínica.

### Cambio desde aripiprazol

En la otra dirección, cuando se detiene el aripiprazol y se hace el cambio a una *pina*, es posible plantearse la retirada inmediata del aripiprazol, que no solo tiene alta potencia para receptores $D_2$ sino una vida media muy prolongada (más de dos días), mientras se inicia una dosis media, y no baja, de la *pina*, ajustada al alza durante dos semanas (Figura 5-78). Cuando se cambia desde el aripiprazol a una *dona*, también hay que considerar la retirada inmediata del aripiprazol e iniciar una dosis media, y no baja, de la *dona*, ajustada al alza durante una semana (Figura 5-79).

Estas son generalidades muy básicas que obviamente no son aplicables a todas las situaciones para todos los antipsicóticos aquí expuestos, pero puede ser útil como directrices basadas no solo en las propiedades de unión del receptor sino también en la experiencia clínica empírica. En muchos casos individuales, el cambio puede requerir incluso un ajuste más lento que lo que aquí ilustramos –aunque generalmente no más rápido, a menos que se den determinadas circunstancias clínicamente urgentes.

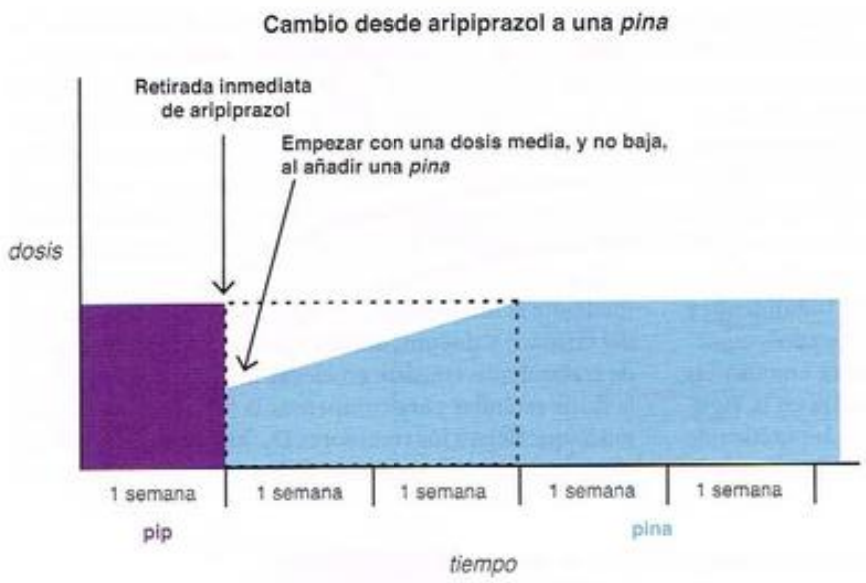



**Figura 5-78. Cambio desde aripiprazol a una *pina*.** Cuando se cambia desde aripiprazol a una *pina* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina), se recomienda detener aripiprazol inmediatamente y comenzar con la *pina* a una dosis media, más baja. La *pina* puede ser ajustada al alza durante dos semanas.

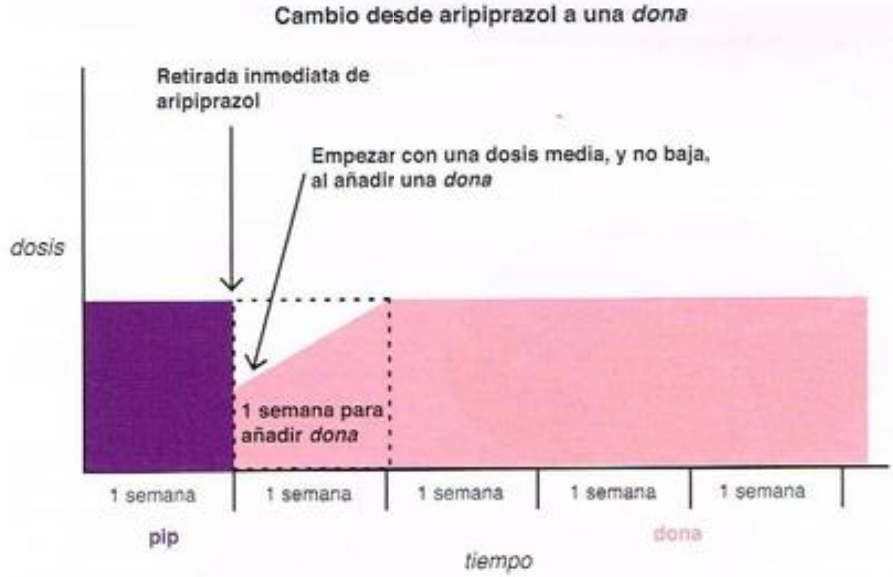



**Figura 5-79. Cambio de aripiprazol a una *dona*.** Cuando se cambia desde aripiprazol a una *dona* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona), se recomienda retirar el aripiprazol inmediatamente y comenzar con la *dona* a dosis media, más que baja. La *dona* puede ser ajustada al alza durante una semana.

## Resistencia al tratamiento y violencia

Aunque en este capítulo se explican los usos bien investigados y aprobados de los antipsicóticos en la esquizofrenia, concretamente como monoterapias con dosis ampliamente estudiadas y con seguridad y eficacia documentada en poblaciones de pacientes estándar que participan en ensayos clínicos, también hay que considerar qué hacer cuando el antipsicótico no funciona. Esto suele denominarse psicosis resistente al tratamiento y suele caracterizarse por delirios, alucinaciones y trastorno del pensamiento; es decir, síntomas predominantemente positivos que no responden a dosis estándar de varios ensayos con antipsicóticos convencionales o atípicos individuales. Las directrices de tratamiento sugieren el uso de la clozapina en este punto. Sin embargo, ¿qué pasa si la clozapina no funciona o no podemos prescribirla por motivos médicos, o si el paciente la rechaza?

Y ¿qué ocurre si el problema consiste en síntomas agresivos, hostilidad, impulsividad e incluso violencia sin respuesta a la dosis estándar de varios antipsicóticos diferentes o incluso a la clozapina? Este es un problema común en entornos institucionales y forenses y las directrices de tratamiento desde ensayos multicentro a gran escala no aportan recomendaciones específicas para estos escenarios clínicos. Los principios de la psicofarmacología unidos con la evidencia de casos sí aportan algunas soluciones potenciales para la resistencia al tratamiento

con o sin violencia; sin embargo, estas soluciones son controvertidas para algunos expertos y no se basan en la evidencia tradicional dado que esos pacientes, por razones éticas y prácticas (incompetencia legal formal e institucionalización, etc.), no pueden ser estudiados en ensayos aleatorizados controlados. En cualquier caso, la dosificación alta, el empleo de dos antipsicóticos concomitantes, y el refuerzo de un antipsicótico con un estabilizador del humor son prácticas habituales en la práctica clínica como soluciones para resistencia al tratamiento y violencia. ¿Se trata de algo racional o justificado?

El fundamento para tratar la violencia cuando las monoterapias antipsicóticas fallan se muestra en la Figura 5-80, y se basa en la etiología especifica hipotética de la agresividad y la violencia. Así, la violencia vinculada con la conducta psicótica a pesar de una dosificación antipsicótica estándar puede estar causada por una ocupación inadecuada de los receptores $D_2$ por un fallo de farmacocinética (Figuras 5-80 y 5-81). Es decir, la farmacocinética ideal se asume a dosis estándar para alcanzar un 60% o más de ocupación $D_2$ estriatal, pero si el fármaco no es adecuadamente absorbido o si es excesivamente metabolizado, puede provocar un fallo farmacocinético (Figura 5-81). El diagnóstico formal de esto es posible mediante la medición de las concentraciones terapéuticas del fármaco y documentando que sean bajas. La solución de tratamiento consiste en elevar la dosis por encima de la dosis estándar para compensar la baja cantidad de fármaco que llega a los receptores $D_2$. También se puede documentar que los niveles de fármaco en plasma aumen-

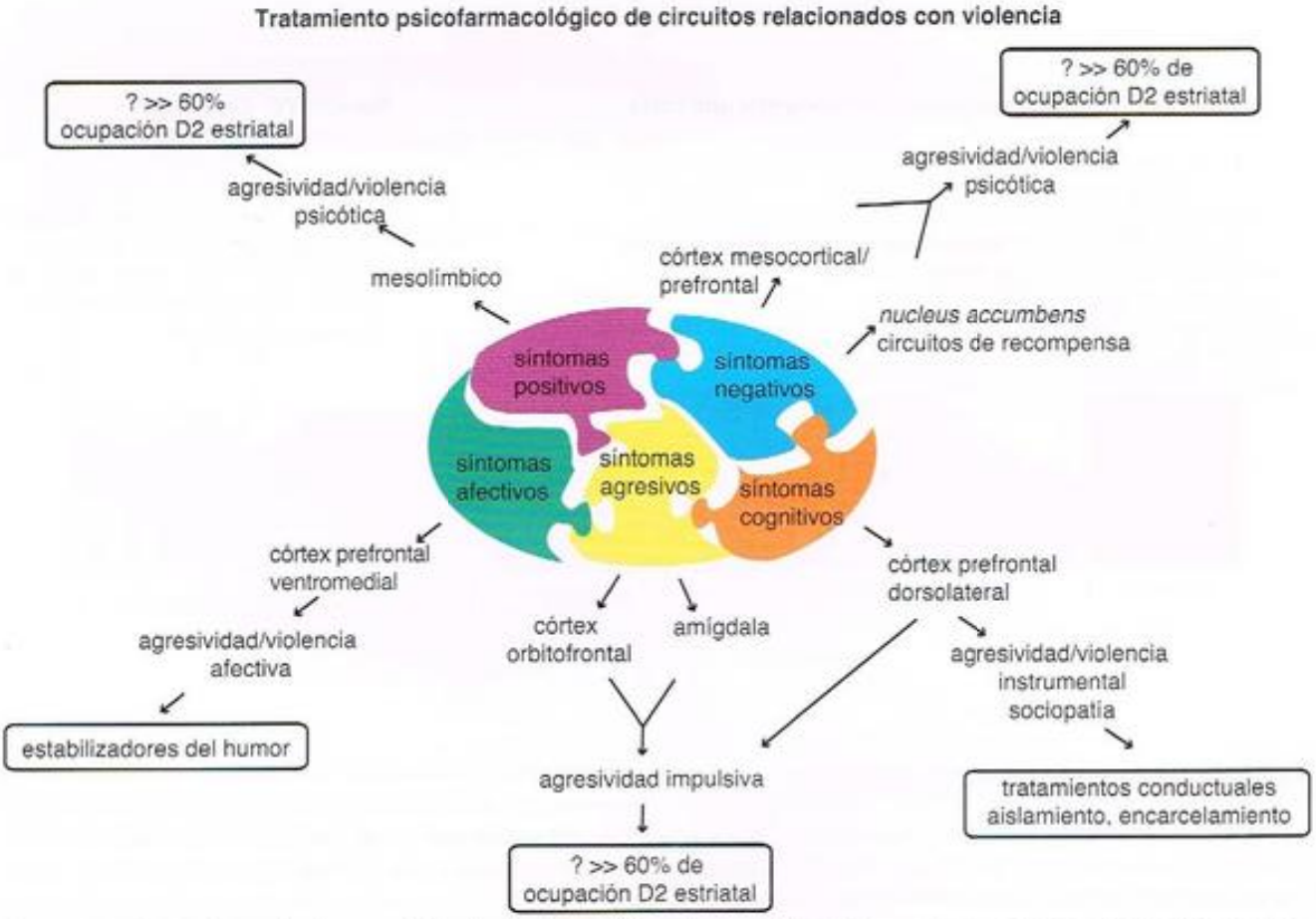



**Figura 5-80. Tratamiento psicofarmacológico de circuitos relacionados con violencia.** La conducta violenta puede estar relacionada con circuitos que son relevantes para la esquizofrenia, y por tanto puede ser atacada con estrategias psicofarmacológicas que actúan sobre esos circuitos. Las vías mesolímbicas y mesocorticales, en teoría responsables de los síntomas positivos y negativos, también pueden intervenir en la agresividad y la violencia. Es posible que agentes que buscan una ocupación del receptor $D_2$ muy por encima del 60% puedan reducir estos síntomas. Del mismo modo, el córtex orbitofrontal y la amígdala podrían desempeñar un papel relevante en la agresividad impulsiva, que teóricamente sería aliviado mediante agentes que busquen una ocupación del receptor $D_2$ muy por encima del 60%. Los síntomas afectivos que pueden contribuir a una conducta violenta podrían ser mediados por el córtex prefrontal ventromedial y serían potencialmente tratados con estabilizadores del humor. Finalmente, la agresividad instrumental y la sociopatía violenta pueden ser mediadas por el córtex prefrontal dorsolateral y probablemente sería mejor gestionada con estrategias conductuales, incluyendo aislamiento y encarcelación.

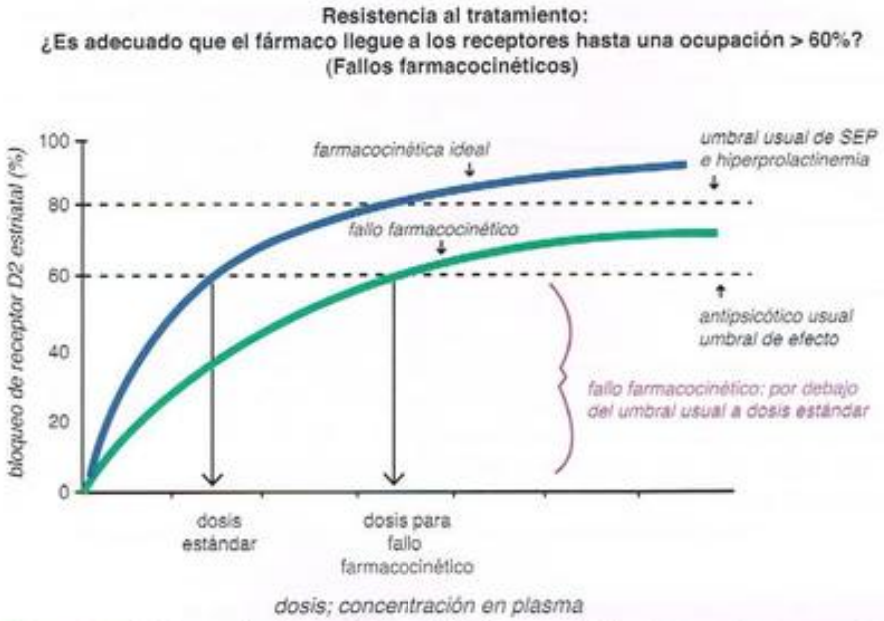



**Figura 5-81. Resistencia al tratamiento o fallo farmacocinético.** En general, es necesaria una ocupación del receptor $D_2$ superior al 80% en la vía mesolímbica para lograr efectos antipsicóticos, mientras que una ocupación $D_2$ por encima del 80% en el estriado dorsal está relacionada con efectos secundarios extrapiramidales (SEP) y una ocupación de $D_2$ superior a 80% en la pituitaria está relacionada con la hiperprolactinemia. Sin embargo, aunque la mayoría de pacientes podrían alcanzar una ocupación del 80% del receptor $D_2$ en la mesolímbica vía y un 60% de ocupación del receptor $D_2$ en el estriado con dosis estándar de antipsicóticos, esto podría no ser así para todos los pacientes. Es decir, los factores farmacocinéticos podrían influir en hasta qué punto el fármaco alcanza el receptor objetivo. Por ejemplo, los individuos con ciertas variantes del CYP450 podrían ser rápidos metabolizadores de determinadas medicaciones y así nunca llegar a una ocupación adecuada del receptor $D_2$ con la dosis estándar. También pueden darse bajos niveles de fármaco debido a una malaabsorción del fármaco, lo que sería el caso en pacientes con *bypass* gástrico, bandas gástricas, ileostomías, colectomías, o por motivos desconocidos. La comida también puede afectar a la absorción de ciertos antipsicóticos. Si la dosificación estándar alcanza menos de un 80% de ocupación del receptor $D_2$ en la región mesolímbica o 60% de ocupación del receptor $D_2$ en el estriado, esa dosis podría no ser efectivo independientemente de cuántos fármacos se prueben. Llegados a ese punto, podríamos sospechar fallo farmacocinético para pacientes que no responden a una secuencia de monoterapias y que además no tienen efectos secundarios. Esto se puede confirmar midiendo los niveles terapéuticos del fármaco; si se confirma, estaría justificado emplear una dosis por encima de lo normal.

tan hasta el rango normal cuando se administran altas dosis (Figura 5-81). En el caso de fallos farmacocinéticos, las altas dosis en realidad son un estándar de dosis para esos pacientes, ya que es necesario más antipsicótico oral administrado periféricamente para alcanzar la cantidad estándar de ocupación $D_2$ (Figura 5-81).

Aunque algunos pacientes tienen *fallos farmacocinéticos* que explican su falta de respuesta al tratamiento, muchos tienen, sin embargo, lo que podría denominarse *fallos farmacodinámicos*: es decir, no logran respuestas clínicas adecuadas a pesar de alcanzar un 60% o más de ocupación estriatal del receptor $D_2$. En la Figura 5-80 se ilustran muchas causas potenciales de esto. Por ejemplo, una causa de fallo de tratamiento antipsicótico a pesar de alcanzar una ocupación estriatal de $D_2$ del 60% o más puede ser que el paciente tenga una perturbación afectiva que requiera refuerzo con un estabilizador del humor, especialmente divalproex o lamotrigina, e incluso litio o un antidepresivo (Figura 5-80). Otra causa de fallo del tratamiento antipsicótico en esos casos puede ser que algunos pacientes tienen una lenta respuesta a la ocupación estriatal del 60% del receptor D2 (Figura 5-82). La evidencia de ensayos clínicos a largo plazo va demostrando que muchos pacientes responderán con una aparición tardía de la eficacia, en particular para la remisión de psicosis o para la mejora de síntomas negativos y tras muchos meses de tratamiento (Figura 5-82). La solución para esos pacientes que pueden esperar hasta el "arranque" de sus efectos clínicos es emplear el "tiempo como fármaco" y tratar durante muchas semanas con la esperanza de llegar a un buen resultado (Figura 5-83). No hay forma de predecir quién tendrá esas respuestas tardías, de modo que la determinación de estos pacientes es en gran medida una cuestión de ensayo y error.

Otra estrategia potencial ante los fallos farmacodinámicos del tratamiento antipsicótico consiste en aceptar que algunos pacientes requieren mucho más del 60% de ocupación de $D_2$ para una respuesta adecuada al tratamiento (Figuras 5-84 a 5-87). Estos pacientes podrían tener síntomas psicóticos y/o síntomas impulsivos asociados con agresividad y violencia que requieran una gestión urgente para evitar daños a terceros (Figura 5-

**Figura 5-82. El tiempo como fármaco.** Puede ocurrir que el mantenimiento de un paciente con la misma medicación durante un amplio período de tiempo, en lugar de cambiar cada poco, de lugar a una mejora adicional en los síntomas.

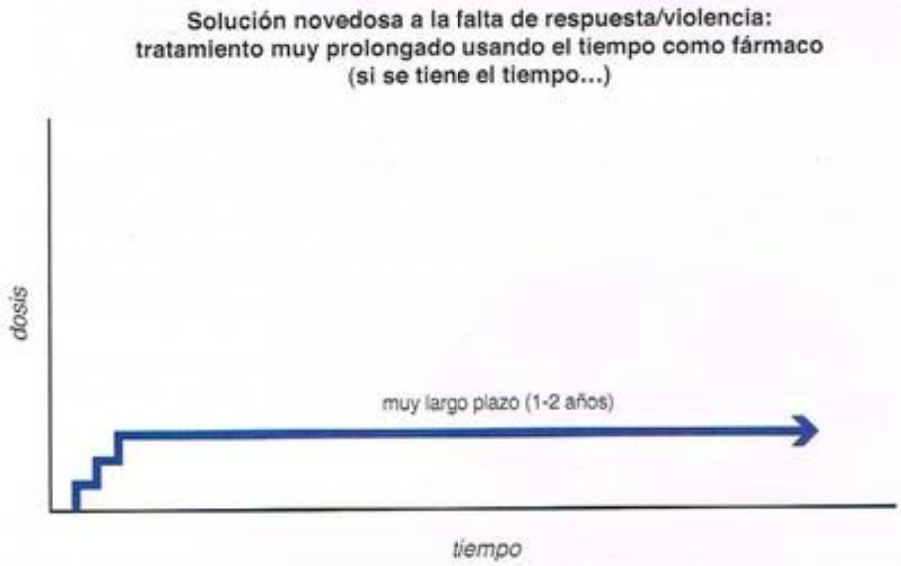



**Figura 5-83. Falta de respuesta/violencia: tratamiento muy prolongado usando el tiempo como fármaco.** Es posible que algunos pacientes experimenten fallos farmacodinámicos. Para esos pacientes, podría ser que los efectos posteriores del bloqueo de $D_2$ necesiten más tiempo para manifestarse que las típicas seis semanas asignadas para un ensayo del fármaco. Para estos individuos, el tiempo en sí mismo puede ser un tratamiento terapéutico.

80). Empíricamente, los pacientes así pueden responder a dosis muy altas asociadas a altos niveles de fármaco en plasma y se puede asumir que los fármacos administrados en altas dosis ocupan más del 60% de receptores $D_2$ (Figura 5-84). Sin embargo, esto nunca ha sido probado en ensayos controlados aleatorizados ni tampoco ha sido medido cuantitativamente mediante escáner PET. Normalmente, estos pacientes están demasiados perturbados para dar un consentimiento informado o para cooperar en estudios de investigación, o para recibir tratamientos a ciego que podrían no funcionar, de modo que solo anécdotas de casos que respalden esta estrategia. Hasta donde la evidencia basada en casos puede ser empleada para establecer recomendaciones de tratamiento en ausencia de ensayos controlados, parece que algunos pacientes –aquellos con violencia psicótica o impulsiva – sí responden a la monoterapia en altas dosis (Figura 5-85) y que el balance entre efectos secundarios y acciones terapéuticas puede decantarse sorprendentemente a favor del tratamiento mantenido con altas dosis (Figuras 5-84 y 5-85).

Otra forma de buscar una ocupación del receptor D2 superior al 60% consiste en emplear dosis estándar de dos antipsicóticos al mismo tiempo, a veces denominado polifarmacia antipsicótica (Figuras 5-86 y 5-87) más que altas dosis de un antipsicótico (Figuras 5-84 y 5-85). Dado que la curva del aumento de la ocupación de $D_2$ es muy plana en el rango superior de la dosificación en monoterapia (Figura 5-84), en realidad puede ser una estrategia más efectiva el administrar una dosis estándar de

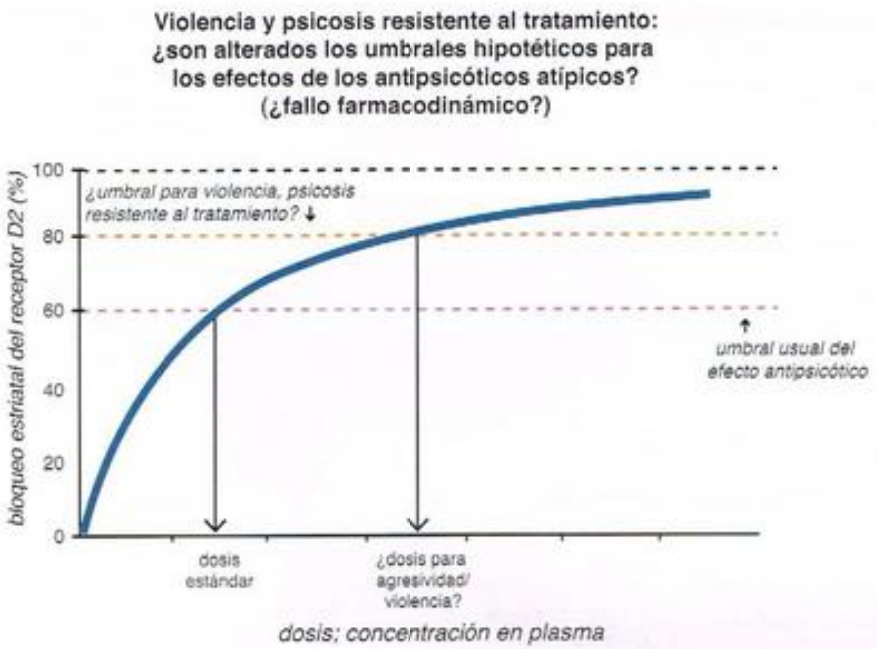



**Figura 5-84. No respuesta/violencia: ¿son alterados los umbrales hipotéticos para los efectos del fármaco?** Es posible que algunos pacientes experimenten fallo farmacodinámico. Para esos pacientes, puede ser necesario más de un 80% de ocupación del receptor $D_2$ en la vía mesolímbica para lograr efectos terapéuticos. Esto puede ser cierto particularmente para pacientes que no han logrado responder a múltiples agentes, adecuadamente dosificados y que siguen presentando agresividad o violencia. Es posible que, para estos pacientes, sea necesario el uso de altas dosis que logren una ocupación límbica del 80%-100% del receptor $D_2$ para obtener efectos terapéuticos.

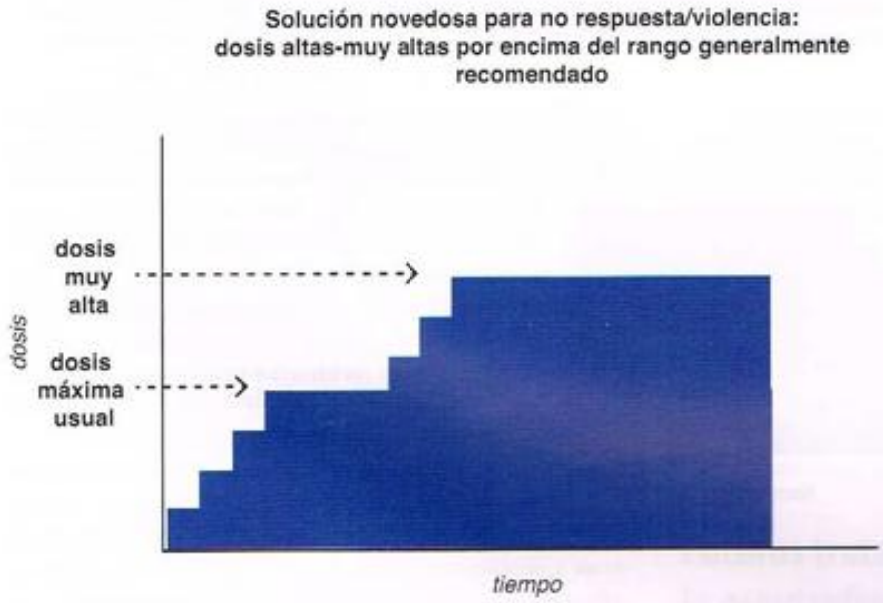



**Figura 5-85. No respuesta/violencia: dosis altas-muy altas.** Los pacientes que no han logrado responder a múltiples agentes adecuadamente dosificados y que tienen agresividad o violencia podrían tener fallo farmacodinámico y requerir dosis en un 80%-100% de ocupación estriatal del receptor $D_2$. Por tanto, podrían requerir una dosis superior al rango generalmente recomendado. La base de evidencia para monoterapia en altas dosis varía para los diferentes antipsicóticos atípicos y hay ciertos agentes para los que podría no estar indicada.

dos antipsicóticos, dado que la curva de ocupación del receptor del segundo antipsicótico podría ser pronunciada (Figura 5-86). Algunos clínicos prefieren clozapina de refuerzo para casos resistentes al tratamiento y esta forma de polifarmacia antipsicótica es la que más ha sido estudiada. Otros intentan reforzar un antipsicótico atípico con un antipsicótico convencional, o dar dos antipsicóticos atípicos juntos. Todas estas soluciones cuentan con evidencia de casos que respaldan la mejora de psicosis, agresividad y violencia en algunos pacientes con esquizofrenia, pero otros pacientes puede tener efectos secundarios intolerables, mayormente sedación, SEP y aumento de peso, incluso ocasionalmente íleo paralítico (especialmente con dosis muy altas de *pinas* como clozapina, quetiapina y olanzapina) y disfunción cognitiva. De un modo general, las dosis muy altas en monoterapia o polifarmacia antipsicótica deberían ser empleadas con economía y en casos seleccionados de resistencia al tratamiento, violencia y agresividad, y solo "cuando falla todo lo demás" –e incluso en esos casos solo cuando se

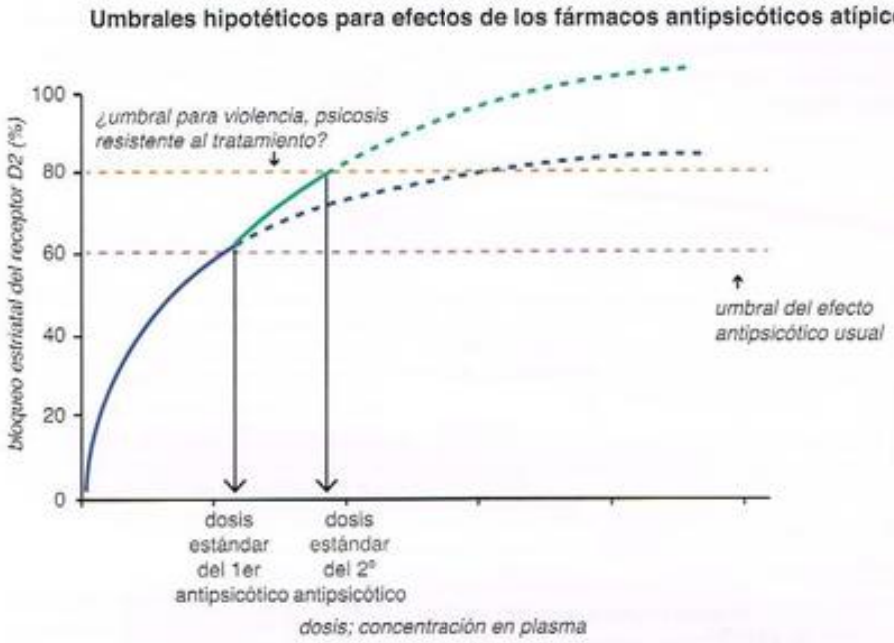



**Figura 5-86. No respuesta/violencia: umbrales hipotéticos para efectos del fármaco.** Los pacientes que no han logrado responder a múltiples agentes, adecuadamente dosificados y que tienen agresividad o violencia, podrían tener fallo farmacodinámico y requerir 80%-100% de ocupación límbica del receptor $D_2$. Esto se puede lograr potencialmente añadiendo una dosis estándar de un segundo antipsicótico a una dosis estándar del primer antipsicótico.

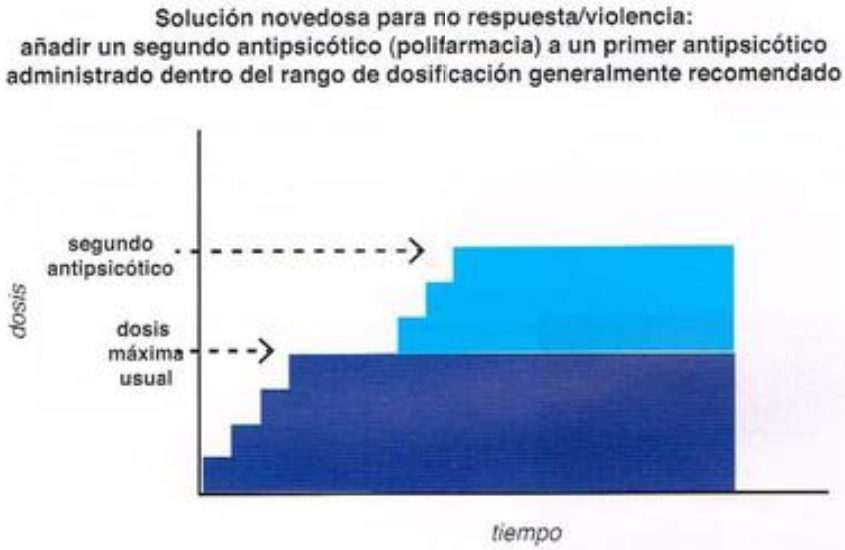



**Figura 5-87. No respuesta/violencia: polifarmacia.** Los pacientes que no han logrado responder a múltiples agentes adecuadamente dosificados y que tienen agresividad o violencia pueden tener fallo farmacodinámico y requerir una ocupación estriatal de 80%-100% del receptor $D_2$. Esto se puede conseguir potencialmente añadiendo una dosis estándar de un segundo antipsicótico a una dosis estándar del primer antipsicótico. Esta estrategia no está bien estudiada y en realidad debería quedar reservada para casos en los que falla todo lo demás.

demuestre que es claramente beneficioso. Otro grupo de pacientes para los que los fallos farmacodinámicos del tratamiento antipsicótico suponen un problema que generalmente no debería ser gestionado con monoterapia en altas dosis o con polifarmacia antipsicótica es el de aquellos pacientes con agresividad instrumental relacionada con sociopatía y trastorno de personalidad antisocial; la cantidad de antagonismo $D_2$ es irrelevante a la hora de ayudar a estos pacientes, que en cambio necesitarían tratamientos conductuales, aislamiento, o incluso encarcelación (Figura 5-80).

## Psicoterapia y esquizofrenia

Aunque este es un libro de texto de psicofarmacología, cada vez queda más claro que las psicoterapias pueden ser combinadas con antipsicóticos para impulsar la efectividad de estos agentes. La integración de psicofarmacología y psicoterapia en trastornos psicótico es un área de interés creciente y progreso en investigación y se incluye en muchas directrices de tratamiento para la esquizofrenia. Esto incluye la suma de psicoterapia cognitivo-conductual a los antipsicóticos para reforzar la capacidad del paciente para desarrollar un pensamiento nor-

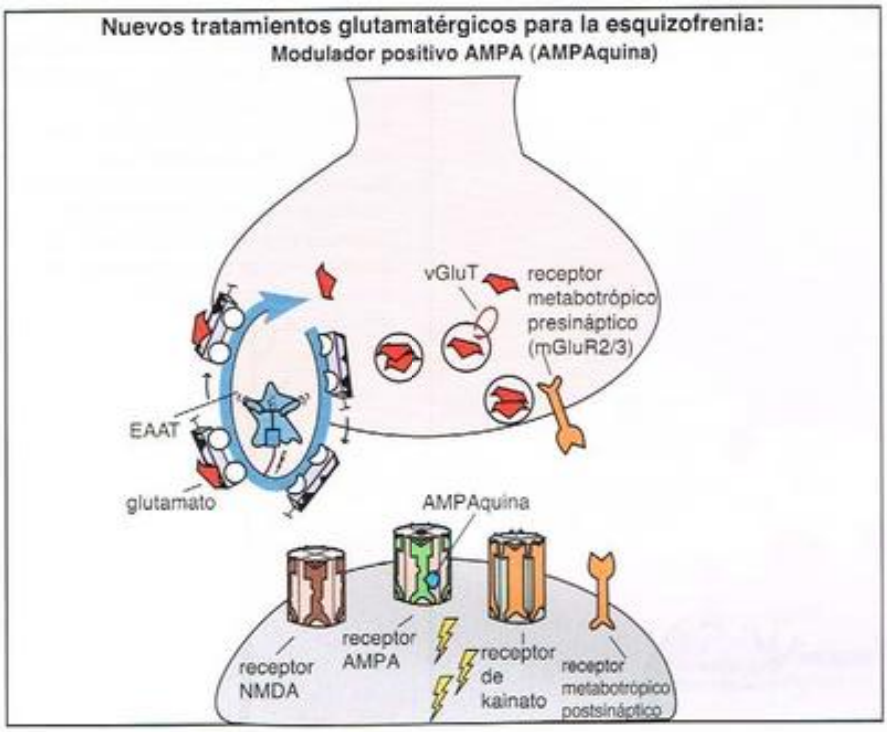



**Figura 5-88. Nuevos tratamientos glutamatérgicos para la esquizofrenia: Modulador positivo AMPA.** La modulación positiva en los receptores postsinápticos AMPA podría ayudar a regular el flujo iónico y la despolarización neuronal en las neuronas postsinápticas, dando lugar a una activación adecuada del receptor NMDA. También se presentan postsinápticamente los receptores NMDA, receptores de kainato, y los receptores metabotrópicos postsinápticos, todos para glutamato. Se muestra presinápticamente la bomba de recaptación presináptica para glutamato, el transportador excitatorio aminoácido (EAAT), el autorreceptor metabotrópico presináptico mGluR2/3, y el transportador de la vesícula sináptica para glutamato o vGluT.

mal empleando ejercicios mentales y autoobservación. Si los pacientes son capaces de prestar atención, aprender y recordar, entonces son capaces de afrontar mejor los síntomas positivos residuales y tienen mayor probabilidad de llevar una vida independiente. Los pacientes que son estabilizados con antipsicóticos a menudo son capaces de recibir instrucciones en ese punto de su enfermedad para analizar críticamente sus alucinaciones y examinar cualquier creencia subyacente en sus alucinaciones y delirios.

El apoyo familiar y externo es fundamental para impulsar las interacciones sociales positivas, que a su vez podrían ayudar a mantener los delirios bajo control. El apoyo familiar es esencial para animar a los pacientes a cumplir con el tratamiento de sus antipsicóticos y reconocer los primeros signos de recaída o efectos secundarios. También ayuda a los familiares a comprender la enfermedad y reducir sus propias reacciones emocionales hacia el paciente y esta enfermedad devastadora, de modo que sus propias emociones no den lugar a un mal comportamiento del paciente.

Los programas comunitarios de tratamiento son muy beneficiosos, ayudando a los pacientes con intención de rehabilitación, encontrándoles trabajos remunerados, reforzando su autoestima, y ayudándolos a mantener su trabajo cuando ya lo tienen, incluso aunque hasta un 90% de pacientes con síntomas graves estén desempleados.

Las terapias de motivación, que asumen que el profesional de la salud mental no siempre tiene todas las respuestas y demandan un acuerdo y participación activa del paciente, han demostrado ser efectivas en la esquizofrenia.

La terapia de rehabilitación cognitiva es una nueva psicoterapia que esta ganando rápidamente popularidad para el tratamiento de la esquizofrenia. Utiliza terapias informatizadas diseñadas para mejorar la neurocognición en áreas como la atención, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y capacidad de planificación y ejecutiva, dando lugar a un mejor funcionamiento social.

## Futuros tratamientos para la esquizofrenia

### Mecanismos ligados al glutamato y nuevos tratamientos para la esquizofrenia

#### AMPAquinas

Los receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) son uno de los subtipos de receptores glutamatérgicos y regulan el flujo iónico y la despolarización neuronal que puede dar lugar a la activación del receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Hay una serie

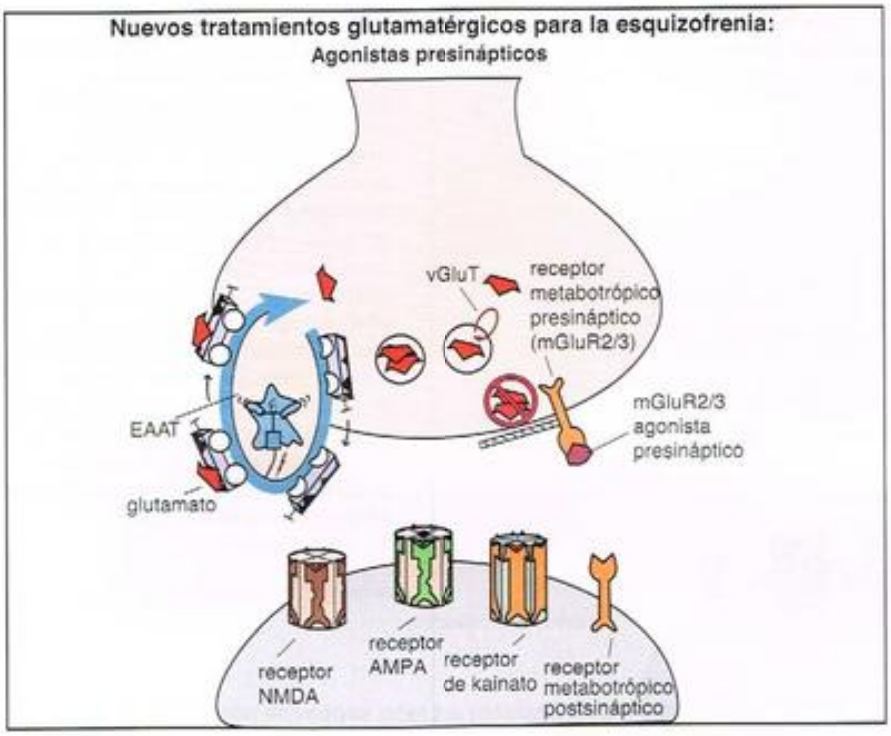



**Figura 5-89. Nuevos tratamientos glutamatérgicos para la esquizofrenia: Agonistas presinápticos.** Los receptores metabotrópicos glutamatérgicos presinápticos (mGluR2/3) actúan como autorreceptores para impedir la liberación de glutamato. La estimulación de estos receptores podría bloquear la liberación de glutamato y causar así una disminución de la actividad en los receptores glutamatérgicos postsinápticos.

de moduladores del receptor AMPA en desarrollo, incluyendo los que no actúan directamente en la zona de glutamato del receptor AMPA, pero en zonas de modulación alostérica positiva (es decir, PAM) de este receptor, por ej., CX 516 (Figura 5-88). A veces, estas AMPA PAMs son también denominadas AMPAquinas. La evidencia preliminar a partir de estudios en animales apunta a que las AMPAquinas podrían reforzar la cognición, pero los primeros resultados con CX516 en esquizofrenia son un tanto decepcionantes. Sin embargo, se están desarrollando AMPAquinas más potentes (CX546, CX619/Org 24448, Org 25573, Org 25271, Org 24292, Org 25501, LY293558) y estas podrían tener más eficacia para síntomas cognitivos en esquizofrenia sin mostrar activación de síntomas positivos o neurotoxicidad.

### Antagonistas presinápticos/agonistas postsinápticos mGluR

Otra clase de receptor de glutamato, conocida como receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs), regula la neurotransmisión en la sinapsis glutamatérgica también (explicado en el Capítulo 4 y ilustrado en las Figuras 4-22 y 4-23). Normalmente, los mGluRs presinápticos actúan como autorreceptores para impedir la liberación de glutamato (Figura 4-23B). Así, un agente que actúa en esta zona como agonista presináptico mGluR2/3 (Figura 5-89) potencialmente podría impedir una liberación excesiva de glutamato desde las neuronas glutamatérgicas (Figuras 5-90B y 5-91B), tal como se postula que ocurre como consecuencia de la hipoactividad NMDA (Figuras 4-29B, 5-90A, 5-91A) y mejorar así los síntomas de la esquizofrenia. Un compuesto así, LY2140023, ha sido probado con indicios de eficacia en esquizofrenia pero ha quedado fuera de desarrollo clínico.

### Agonistas de glicina

En el Capítulo 4 expusimos las acciones de los coagonistas en la zona de glicina de los receptores NMDA y los ilustramos en las Figuras 4-20, 4-21, 4-25 y 4-26. Los agonistas en la zona de glicina de receptores NMDA incluyen los aminoácidos naturales glicina y D-serina así como un análogo de D-serina, denominado D-cicloserina, que también es activo en la zona coagonista de glicina de los receptores NMDA. Todos estos agentes han sido probados en la esquizofrenia y hay evidencia de que pueden reducir los síntomas negativos y/o cognitivos (Figura 5-92). Más investigaciones están en marcha, y se están descubriendo agonistas sintéticos de mayor potencia. Quizá la estimulación del sitio de glicina potenciaría la actividad del receptor NMDA lo suficiente para superar su hipotética hipofunción (Figuras 4-29B, 5-90A, 5-91A) y reducir por tanto no solo los síntomas negativos y cognitivos sino posiblemente incluso los síntomas afectivos positivos en la esquizofrenia (Figura 5-92).

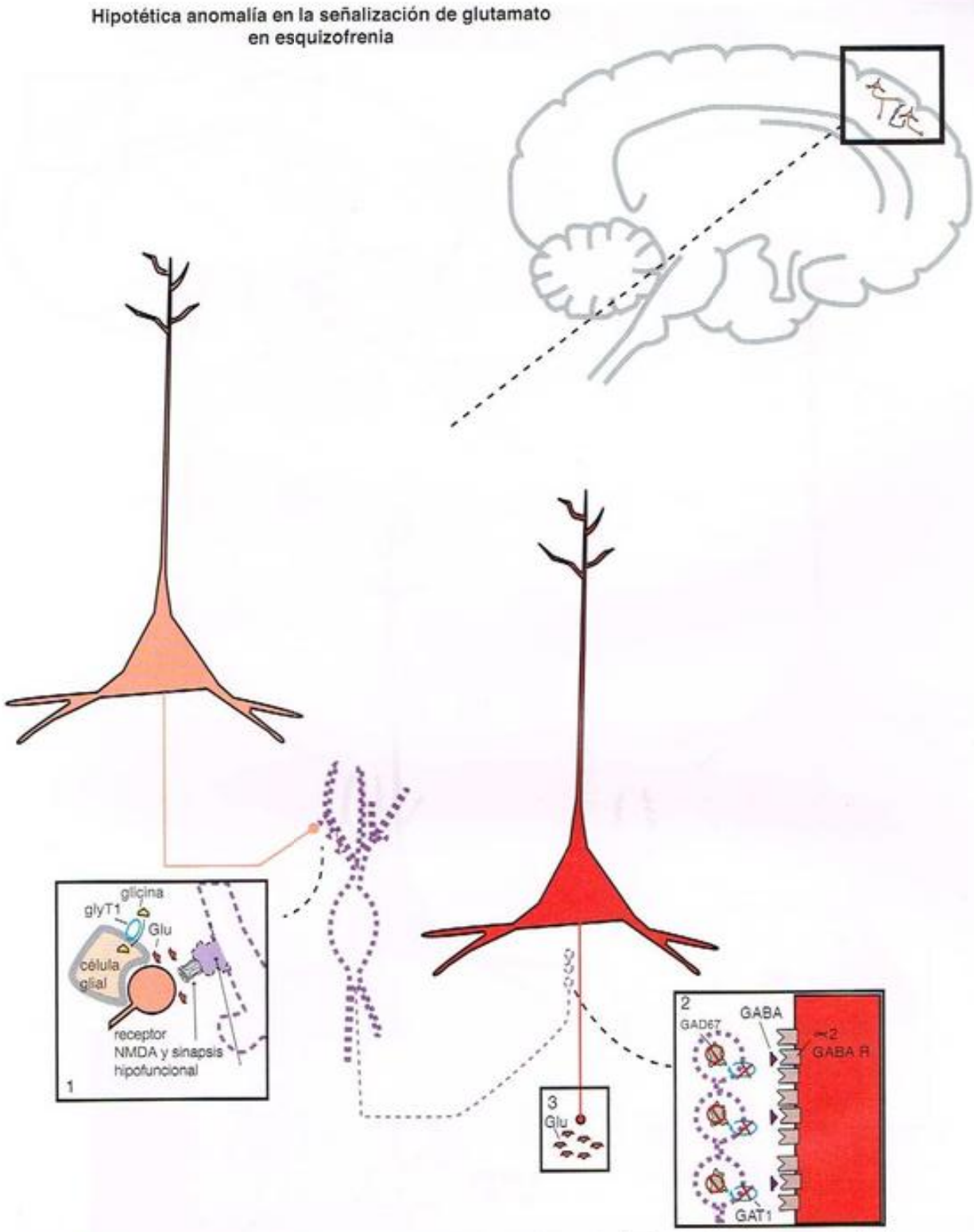



**Figura 5-90A. Hipotética anomalía en la señalización de glutamato en la esquizofrenia.** Aquí se muestra un detalle de neuronas piramidales intracorticales que se comunican vía interneuronas GABAérgicas en presencia de receptores NMDA hipofuncionales. (1) Se libera glutamato desde una neurona piramidal intracortical. Sin embargo, el receptor NMDA al que normalmente se uniría es hipofuncional, impidiendo que el glutamato ejerza sus efectos en el receptor. (2) Esto impide la liberación de GABA desde la interneurona; así, la estimulación de receptores $\alpha_2$ GABA en el axón de otra neurona glutamatérgica no llega a tener lugar. (3) Cuando GABA no se une a los receptores $\alpha_2$ GABA en su axón, la neurona piramidal deja de estar inhibida, queda desinhibida y sobreactiva, liberando glutamato excesivo en el córtex.

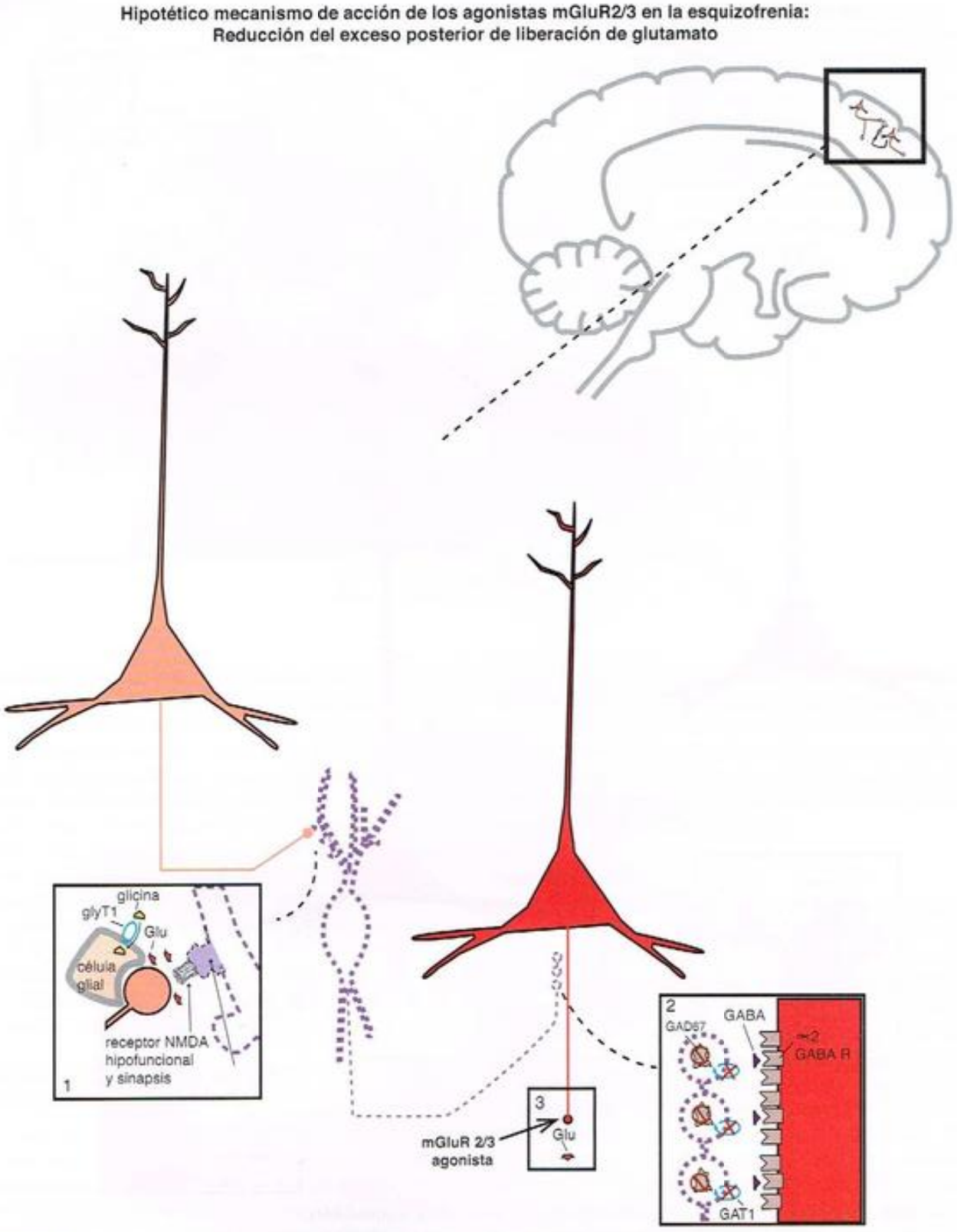



**Figura 5-90B. Hipotético mecanismo de acción de los agonistas mGluR2/3 en la esquizofrenia.** Los receptores de glutamato metabotrópico 2/3 (mGluR2/3) son autorreceptores presinápticos que actúan para impedir la liberación de glutamato. Así, los agonistas mGluR2/3 podrían reducir la posterior liberación excesiva de glutamato (3) incluso en presencia de una inhibición GABA reducida de neuronas glutamatérgicas (2) debido a una hipotética activación del receptor NMDA en las interneuronas GABAérgicas (1).

**Mecanismo hipotético de acción de SGRI (inhibidor selectivo de recaptación de glicina) en la esquizofrenia: refuerzo de la acción de la glicina en los receptores NMDA hipofuncionales**

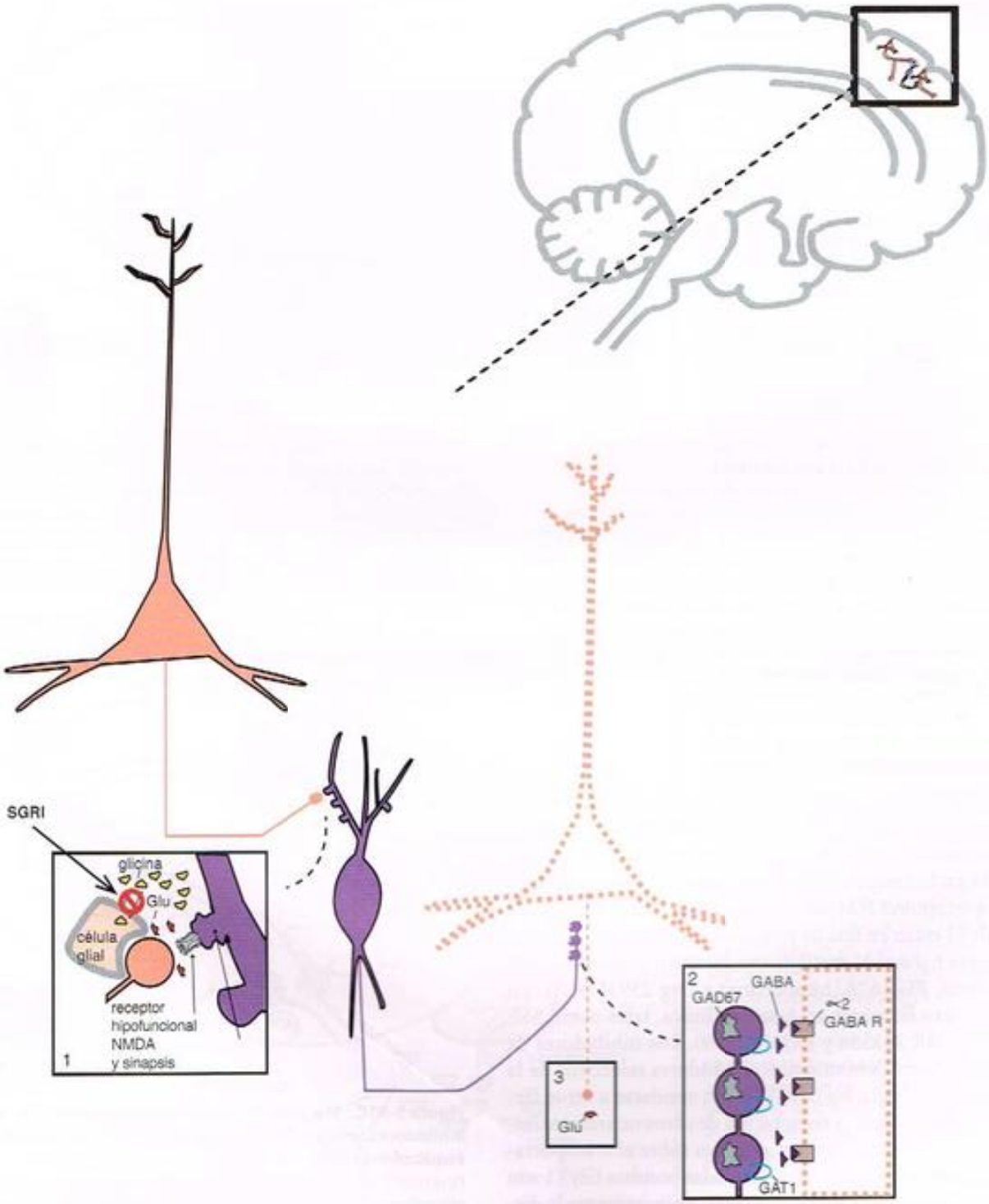



**Figura 5-90C. Mecanismo hipotético de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de la glicina (SGRI) en la esquizofrenia.** Otro mecanismo para reducir una neurotransmisión de glutamato excesiva sería reforzar la acción de la glicina en los receptores NMDA hipofuncionales. Además de glutamato, se necesita glicina para activar los receptores NMDA. Mediante el bloqueo de su recaptación, habrá más glicina disponible en la sinapsis para unirse a los receptores NMDA, lo que teóricamente reforzaría su función.

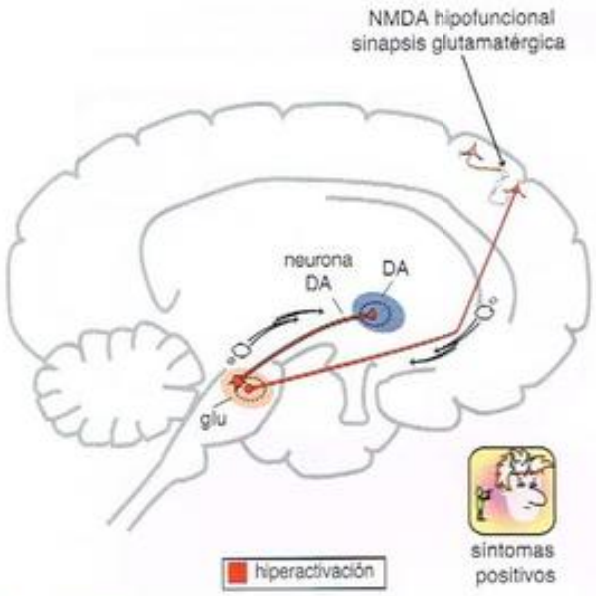



**Figura 5-91A. Receptores NMDA hipofuncionales y síntomas positivos de la esquizofrenia.** Si los receptores NMDA de las interneuronas GABA corticales son hipoactivos, la vía glutamatérgica troncoencefálica cortical hacia el área ventral tegmental (AVT) quedará sobreactivada, produciendo una excesiva liberación de glutamato en el AVT. Esto dará lugar a una excesiva estimulación de la vía dopaminérgica mesolímbica y, por tanto, a una excesiva liberación de dopamina en el *nucleus accumbens* (indicado mediante el color rojo de la neurona dopaminérgica). Esta es la base biológica teórica para la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica que se cree está relacionada con los síntomas positivos de psicosis.

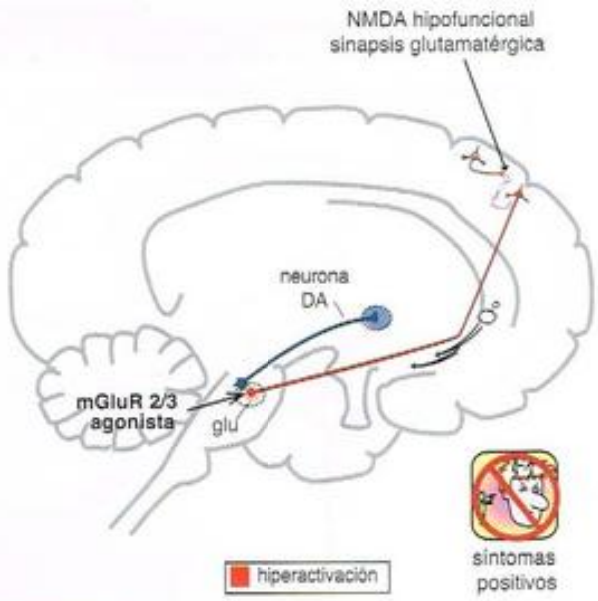



**Figura 5-91B. Mecanismo hipotético de acción de agonistas mGluR2/3 en la esquizofrenia.** Los receptores 2/3 de glutamato metabotrópico (mGluR2/3) son autorreceptores presinápticos que actúan para impedir la liberación de glutamato. Así, los agonistas mGluR2/3 podrían ser capaces de reducir la liberación excesiva de glutamato en el área ventral tegmental (AVT). A su vez, esto evitaría la estimulación excesiva de la vía dopaminérgica mesolímbica.

## Inhibidores de GlyT1

En el Capítulo 4 explicamos cómo los transportadores de glicina en las células de la glía, conocidos como GlyT1, concluyen la acción de la glicina liberada por las células gliales en la sinapsis para actuar sobre la zona de glicina de los receptores NMDA (Figura 4-20). Varios inhibidores de GlyT1 están en fase de prueba actualmente, incluyendo el agente natural *N*-metilglicina, también conocido como sarcosina, RG 1678 (bitopertina) y Org 25935/SCH, así como otros fármacos en fase preclínica, tales como SSR 504734, SSR 241586 y JNJ17305600. Los inhibidores de GlyT1, a veces denominados inhibidores selectivos de la recaptación de glicina o SGRIs, son similares a otros fármacos que inhiben la recaptación de otros neurotransmisores, como los SSRIs y sus acciones sobre el transportador de serotonina o SERT. Cuando las bombas GlyT1 son bloqueadas por un inhibidor GlyT1, se incrementa la disponibilidad sináptica de la glicina, reforzando de esta forma la neurotransmisión NMDA (Figura 5-93). La consecuencia de la inhibición de GlyT1 es la inversión de la hipofuncionalidad del receptor NMDA (comparar Figuras 5-90A y 5-90C; comparar también Figuras 5-91A y 5-91C).

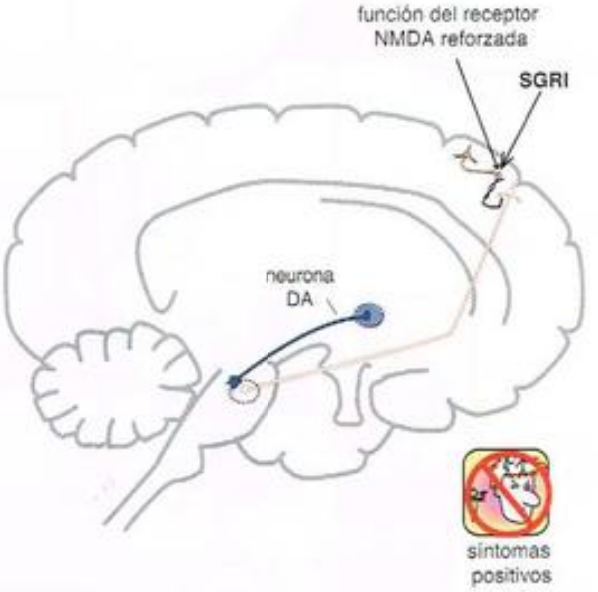



**Figura 5-91C. Mecanismo hipotético de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de glicina (SGRI) en la esquizofrenia.** Otro mecanismo para reducir la excesiva neurotransmisión de glutamato podría ser reforzar la acción de glicina en los receptores NMDA hipofuncionales. La glicina es necesaria, además del glutamato, para activar los receptores NMDA. Mediante el bloqueo de su recaptación, habrá más glicina disponible en sinapsis para unirse a receptores NMDA, lo que teóricamente reforzará su función. Esto daría lugar a una neurotransmisión GABAérgica reforzada en el córtex, que a su vez reduciría la neurotransmisión glutamatérgica (indicado mediante el borde punteado de la neurona glutamatérgica). La liberación de glutamato reducida en el área ventral tegmental (AVT) impediría la excesiva estimulación de la vía dopaminérgica mesolímbica.

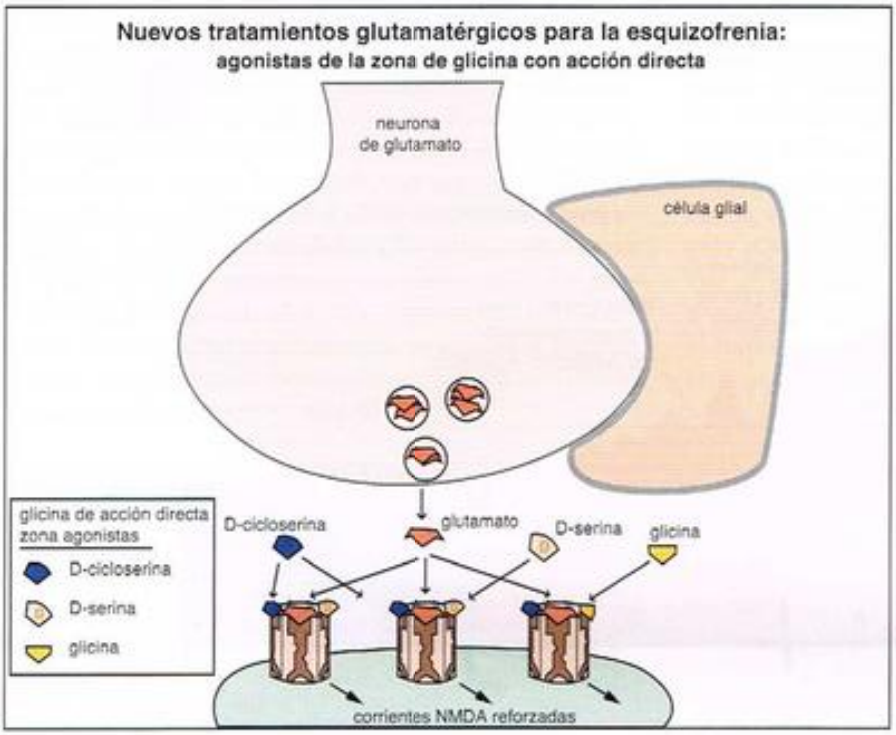



**Figura 5-92. Nuevos tratamientos glutamatérgicos para la esquizofrenia: agonistas de la zona de glicina con acción directa.** Los receptores de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) requieren la presencia de glutamato y un coagonista en la zona de glicina para ser totalmente activos. Dado que la esquizofrenia podría estar relacionada con receptores NMDA hipoactivos, los agonistas en la zona coagonista de glicina podrían reforzar el funcionamiento de NMDA. Se han probado varios agonistas en esta zona coagonista –incluyendo glicina, D-serina y D-cicloserina– en esquizofrenia y de hecho hay evidencia de que pueden reducir los síntomas negativos y/o cognitivos. Los agonistas de glicina podrían ser futuros tratamientos prometedores para síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia sin empeorar los síntomas positivos.

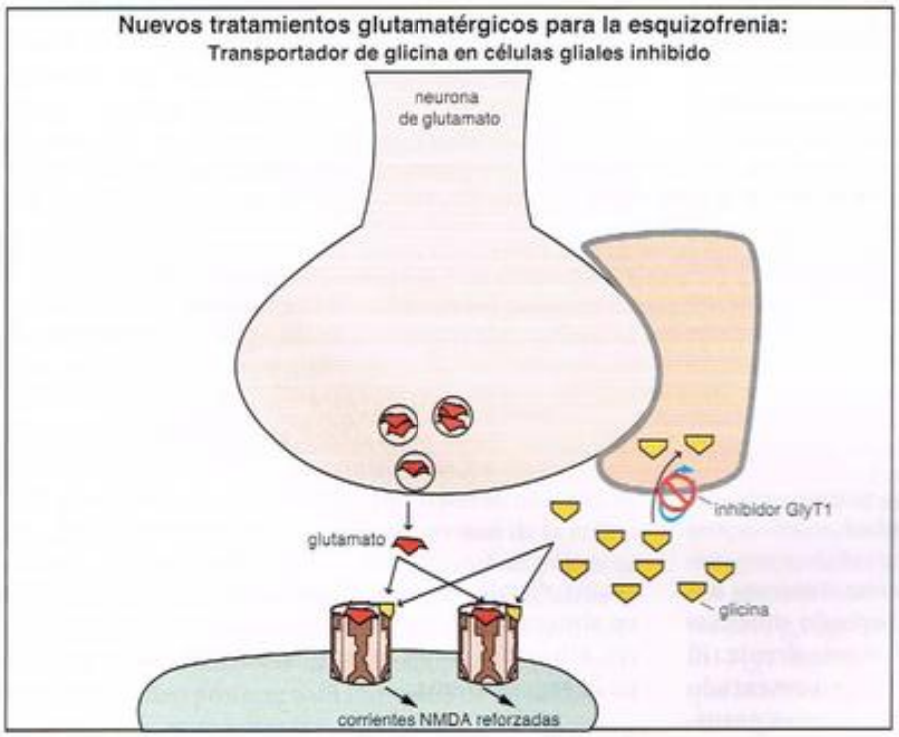



**Figura 5-93. Nuevos tratamientos glutamatérgicos para la esquizofrenia: Transportador de glicina en células gliales inhibido.** El transportador de glicina 1 (GlyT1) normalmente termina las acciones de glicina en los receptores NMDA en la sinapsis glutamatérgica mediante el transporte de glicina de vuelta a las células gliales como bomba de recaptación. Así, los inhibidores en GlyT1 aumentarán la disponibilidad de glicina sináptica, reforzando la actividad en los receptores NMDA. Esto es análogo a las acciones de un SSRI (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) en la sinapsis serotoninérgica. La inhibición de GlyT1 potencialmente mejoraría los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia reforzando la disponibilidad de glicina en los receptores NMDA con hipofunción. La evidencia clínica previa indica mejoras cognitivas con inhibición de GlyT1 y un inhibidor natural, la sarcosina, ha demostrado mejorar los síntomas negativos, cognitivos y depresivos de la esquizofrenia, incluyendo síntomas como alogia y afecto aplanado.

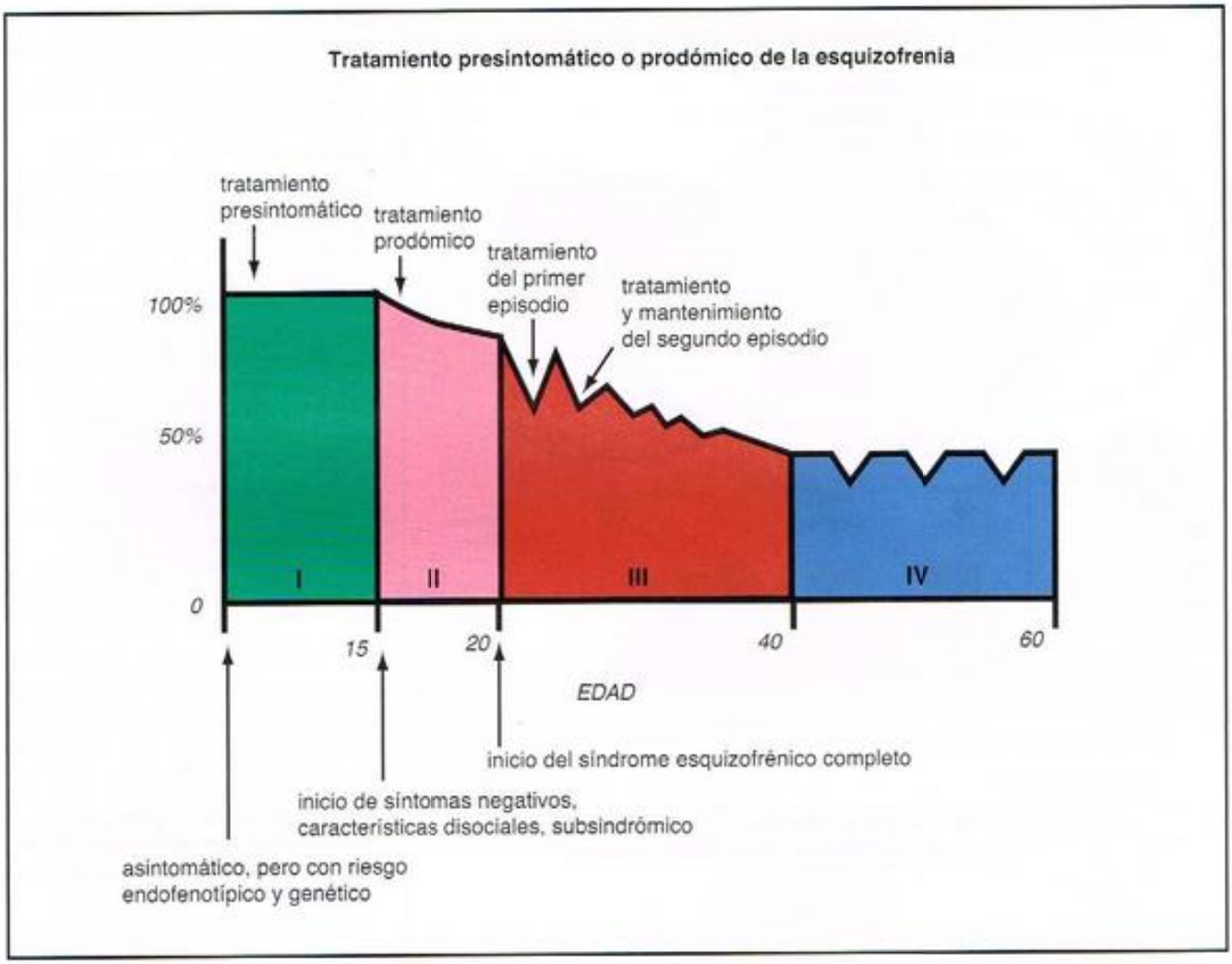



**Figura 5-94. Tratamiento presintomático o prodómico de la esquizofrenia.** Los estadios de la esquizofrenia a lo largo de la vida se muestran en este gráfico. El paciente a menudo tiene un funcionamiento normal (100%) al inicio de su vida y es, de hecho, asintomático (estadio I). Sin embargo, durante la fase prodrómica (estadio II), que comienza en la adolescencia, puede haber conductas extrañas y síntomas negativos leves. La fase aguda de la enfermedad usualmente anuncia su presencia de forma bastante dramática en la veintena (estadio III) con síntomas positivos, remisiones y recaídas pero nunca un retorno pleno a los niveles previos de funcionamiento. Este a menudo es un estadio caótico de la enfermedad, con un curso descendente progresivo. La fase final de la enfermedad (estadio IV) puede comenzar en la cuarentena o más tarde con síntomas negativos o cognitivos prominentes y un ir y venir continuo, más que un estadio explosivo de discapacidad permanente. Puede no haber necesariamente un curso descendente continuo y sin remisión, pero el paciente puede hacerse de forma progresiva resistente al tratamiento con medicaciones antipsicóticas durante este estadio. Un concepto emergente en psicofarmacología es que los tratamientos que reducen los síntomas también podrían modificar la enfermedad. Es decir, quizá estos agentes administrados a individuos de alto riesgo tanto en estado presintomático (estadio I) como prodómico (estadio II) podrían prevenir o retrasar la progresión a través de los siguientes estadios de la esquizofrenia.

La sarcosina ha demostrado mejorar síntomas negativos, cognitivos, y depresivos, incluyendo síntomas como alogia y afecto aplanado en la esquizofrenia. El SGRI RG1678 (bitopertina) también ha presentado pruebas previas para la reducción de síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia. La esperanza es que los inhibidores GlyT1 de tipo SGRI sean capaces de reducir adecuadamente el hipofuncionamiento de receptores NMDA para producir una mejora, particularmente en los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, quizá también para reforzar la mejora en síntomas positivos del tratamiento con antipsicóticos atípicos y así alcanzar una máxima eficacia global en la esquizofrenia.

## Tratamientos para los síntomas cognitivos en la esquizofrenia

Los síntomas cognitivos, por supuesto, no son especialmente tratables con los antipsicóticos actualmente co-

mercializados, y aún así los síntomas cognitivos de la esquizofrenia son extremadamente importantes para determinar los resultados a largo plazo en esta enfermedad. Así, una carencia principal en la esquizofrenia es un agente que pueda mejorar los síntomas cognitivos y así mejorar el resultado funcional. Hay una larga lista de agentes con una amplia variedad de mecanismos farmacológicos que han sido añadidos a los antipsicóticos con la esperanza de que mejoren los síntomas cognitivos; hasta la fecha, los resultados han sido mayormente decepcionantes. No obstante, el tratamiento de síntomas cognitivos con terapéuticas novedosas sigue siendo un área de considerable investigación activa.

## Tratamientos presintomáticos y prodrómicos de la esquizofrenia: ¿prevenir la progresión de la enfermedad o poner la venda antes de la herida?

Un concepto emergente en psicofarmacología es la posibilidad de que los tratamientos que reducen síntomas podrían ser modificadores también de la enfermedad (Figura 5-94). En este capítulo hemos visto casi completamente cómo los antipsicóticos atípicos tratan los síntomas de la esquizofrenia una vez que ha emergido totalmente. Sin embargo, cabe la hipótesis de que estos mismos agentes puedan prevenir la aparición de la esquizofrenia cuando se administran a individuos de alto riesgo tanto en un estado presintomático o de síntomas prodrómicos leves y así prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad.

Los conceptos actuales sobre la historia natural de la esquizofrenia postulan que esta enfermedad progresa de un estado de alto riesgo sin síntomas (presintomático) a uno prodómico con síntomas cognitivos y negativos pero no psicóticos y finalmente, a un primer episodio con síntomas psicóticos (Figura 5-94). En el campo de la psiquiatría se ha debatido si la remisión de los síntomas de cualquier trastorno psiquiátrico con tratamientos psicofarmacológicos puede prevenir la progresión de la enfermedad, posiblemente previniendo los cambios plásticos de los circuitos cerebrales que establecen completamente y empeoran los trastornos psiquiátricos. En la esquizofrenia, por tanto, la cuestión es si los antipsicóticos "profilácticos" pueden proteger a un individuo de "agarrarse" o "pillarse" una esquizofrenia.

Los resultados piloto de los estudios de intervención en los casos de primer episodio de esquizofrenia ya sugieren que el tratamiento con antipsicóticos atípicos, tan pronto como sea posible después del inicio de los primeros síntomas psicóticos, puede mejorar los resultados (tratamiento del primer episodio en la Figura 5-94). ¿Qué pasaría si los pacientes de alto riesgo totalmente asintomáticos pudieran ser identificados a partir de técnicas de neuroimagen o genéticas? ¿Qué hay de los pacientes con síntomas cognitivos o negativos prodrómicos que frecuentemente preceden el inicio de los síntomas psicóticos? ¿Podría el tratamiento de los pacientes en esos puntos evitar el tan común curso a largo plazo de la esquizofrenia con idas y venidas de síntomas positivos y el empeoramiento impepinable de los síntomas cognitivos y negativos (Figu-ra 5-94)?

Los primeros resultados con antipsicóticos atípicos no son definitivos, aunque algunos apuntan a que el tratamiento de los síntomas prodómicos con antipsicóticos, antidepresivos o ansiolíticos puede retrasar el inicio de la esquizofrenia. Otros estudios no lo confirman, y obviamente los tratamientos tienen costes en términos económicos y de efectos secundarios y en este punto no se puede recomendar el tratamiento presintomático o prodómico en la esquizofrenia. Sin embargo, la promesa de tratamientos capaces de modificar la enfermedad en los trastornos psiquiátricos en general y en la esquizofrenia en particular, está llevando a estudios que investigan plenamente esta excitante posibilidad. La validación de criterios de diagnóstico para la esquizofrenia de aparición temprana, la esquizofrenia prodrómica, y el muy alto riesgo de esquizofrenia podrían ayudar a determinar no solo qué individuos deberían ser puestos a prueba con nuevas intervenciones terapéuticas potenciales, sino también cuáles deberían evitar conductas de alto riesgo como el empleo de marihuana y otros fármacos de abuso, privación del sueño y actividades de alto estrés.

## Resumen

Este capítulo repasa la farmacología de los fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos convencionales con propiedades antagonistas $D_2$ y fármacos antipsicóticos atípicos con propiedades antagonistas $D_2$, antagonistas $5HT_{2A}$, agonistas parciales $D_2$ y/o agonistas parciales $5HT_{1A}$. Hay múltiples propiedades de unión a receptor que teóricamente estarían vinculadas con las acciones clínicas adicionales de los antipsicóticos, desde acciones antimaniacas, hasta efectos antidepresivos, pasando por riesgo cardiometabólico y sedación. En este capítulo ex-

ponemos detalladamente las propiedades farmacológicas y clínicas de más de una docena de antipsicóticos atípicos específicos. El empleo de estos como clase en la práctica clínica está siendo revisado, incluyendo consideraciones sobre cómo cambiar desde un antipsicótico a otro y cómo usar antipsicóticos en pacientes difíciles que son resistentes al tratamiento o violentos. Finalmente, se presentan varios nuevos tratamientos para la esquizofrenia en desarrollo, concretamente aquellos que centran su actuación en el sistema glutamatérgico.

Capítulo

# 6 Trastornos del humor


**Descripción de trastornos del humor** 237

**El espectro bipolar** 243
El debate sigue abierto 247

**¿Es posible distinguir la depresión unipolar de la depresión bipolar?** 250

**¿Son progresivos los trastornos del humor?** 252

**Neurotransmisores y circuitos en los trastornos del humor** 253
Neuronas noradrenérgicas 255
Interacciones monoaminérgicas: regulación NE de liberación 5HT 262
La hipótesis monoaminérgica de la depresión 262
La hipótesis del receptor monoaminérgico y la expresión génica 262

**Estrés y depresión** 268
Estrés, BDNF y atrofia cerebral en depresión 268
Estrés y entorno: ¿cuánto estrés es demasiado estrés? 269
Estrés y vulnerabilidad genética: ¿nacido con miedo? 269

**Síntomas y circuitos en la depresión** 273

**Síntomas y circuitos en la manía** 278

**Captación de neuroimagen en los trastornos del humor** 280

**Resumen** 282


Este capítulo aborda los trastornos caracterizados por las alteraciones del humor: es decir, la depresión, la manía, o ambas. Se incluyen descripciones de una gran variedad de trastornos del humor que tienen lugar en un amplio espectro clínico. Se incluye, asimismo, un análisis acerca de cómo los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica están vinculados con las bases biológicas de los trastornos del humor. Los tres neurotransmisores monoaminérgicos son la norepinefrina (NE; también llamada noradrenalina, o NA), que se trata en este capítulo; la dopamina (DA), tratada en el Capítulo 4, y la serotonina (también denominada 5-hidroxitriptamina, o 5HT), tratada en el Capítulo 5.

Nuestro planteamiento consiste en deconstruir cada trastorno del estado de humor en los síntomas que lo componen, y a continuación establecer la correspondencia de cada uno de dichos síntomas con los circuitos cerebrales hipotéticamente disfuncionales, cada uno de ellos regulado por uno o más de los neurotransmisores monoaminérgicos. También repasamos, brevemente, la regulación genética y la neuroimagen de estos circuitos cerebrales hipotéticamente disfuncionales. La discusión de los síntomas y de los circuitos en este capítulo pretende establecer la base para comprender los conceptos farmacológicos subyacentes a los mecanismos de acción y al uso de los fármacos antidepresivos y estabilizadores del humor revisados en los dos capítulos siguientes (Capítulos 7 y 8).

Por último, aportamos unas breves descripciones clínicas y criterios para el diagnóstico de los trastornos del humor. El lector deberá consultar las fuentes de referencia estándar para este material.

## Descripción de trastornos del humor

Los trastornos del humor se suelen denominar trastornos afectivos, aunque el afecto es la manifestación externa del humor, una emoción que es, sin embargo, sentida internamente. La depresión y la manía se entienden a menudo como los extremos de un espectro afectivo o del humor. Clásicamente, la depresión y la manía son "polos" opuestos, que dan lugar a los términos depresión *unipolar* (para pacientes que solo experimentan el polo *bajo* o depresivo) y *bipolar* (para pacientes que en diferentes momentos experimentan bien el polo *alto* o maniaco, o bien el polo *bajo* o depresivo). En la práctica, sin embargo, la depresión y la manía pueden ocurrir simultáneamente, en cuyo caso existe un estado de humor *mixto*. También pueden tener lugar grados menores de manía, conocidos como

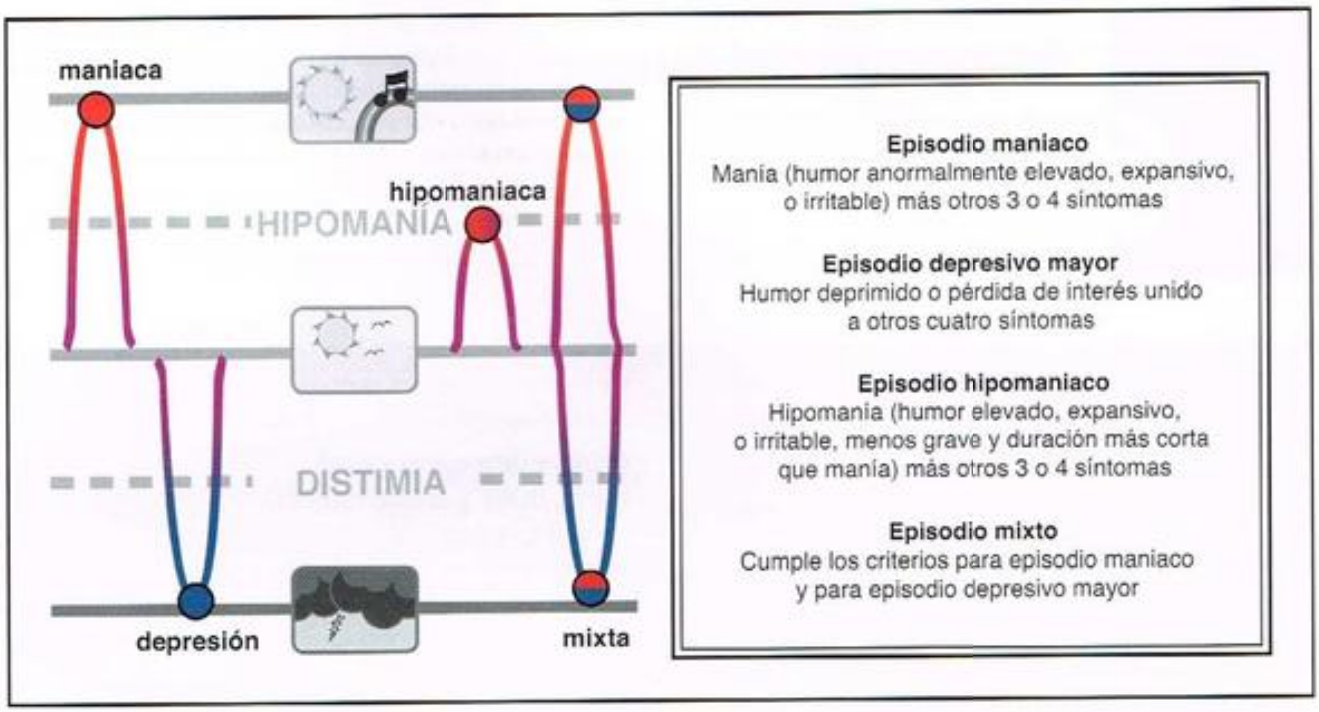



**Figura 6-1. Episodios de humor.** El trastorno bipolar generalmente se caracteriza por cuatro tipos de episodios de enfermedad: maniaco, depresivo mayor, hipomaniaco y mixto. Un paciente puede tener cualquier combinación de estos episodios en el curso de la enfermedad; también pueden darse episodios subsindrómicos maniacos o depresivos durante el curso de la enfermedad, en cuyo caso no hay síntomas suficientes o los síntomas no son lo suficientemente graves para cumplir los criterios de diagnóstico para uno de estos episodios. Así, la presentación de los trastornos del humor puede variar ampliamente.

*hipomanía*; o bien un paciente puede cambiar tan rápidamente entre manía y depresión, lo que se conoce como *ciclación rápida*.

Los trastornos del humor pueden representarse visualmente, no solo para distinguir los diferentes trastornos, sino también para resumir el curso de la enfermedad en pacientes concretos, mostrando la enfermedad descrita en un gráfico del humor. De esta manera, el humor varía desde la hipomanía a la manía en la parte superior, hacia la eutimia (o humor normal) en el medio, hasta la distimia y depresión en la parte inferior (Figura 6-1). El trastorno del humor más común y más rápidamente reconocido es el trastorno depresivo mayor (Figura 6-2), con un episodio único o episodios recurrentes. La distimia es un tipo menos grave, pero a menudo duradero de depresión (Figura 6-3). En pacientes con un episodio depresivo mayor que tienen una mala recuperación, únicamente hasta el nivel de la distimia, que luego va seguida de otro episodio de depresión mayor, se habla de "depresión doble", en la que alternan entre depresión mayor y distimia, pero sin remisión (Figura 6-4).

Los pacientes con trastorno bipolar I tienen episodios maniacos plenos o episodios mixtos de manía y depresión mayor, a menudo seguidos de un episodio depresivo mayor (Figura 6-5). Cuando la manía recurre al menos cuatro veces a lo largo de un periodo de un año, se habla de ciclación rápida (Figura 6-6A). Los pacientes con trastorno bipolar I pueden también sufrir cambios rápidos de la manía a la depresión y al contrario (Figura 6-6B). Por definición, esto ocurre al menos cuatro veces al año, pero puede suceder mucho más a menudo.

El trastorno bipolar II se caracteriza por al menos un episodio hipomaniaco y un episodio depresivo mayor (Figura 6-7). El trastorno ciclotímico se caracteriza por oscilaciones anímicas menos graves que en la manía y en la depresión pero fuera de los límites del humor normal (Figura 6-8). Pueden existir grados menores de variación del humor normal que son estables y persistentes, que incluyen tanto el temperamento depresivo (por debajo del humor normal, pero sin ser un trastorno del humor) y el temperamento hipertímico (por encima del humor normal, pero sin ser tampoco un trastorno del humor) (Figura 6-9). Los temperamentos son estilos de personalidad duraderos en respuesta a estímulos ambientales que pueden ser patrones heredados presentes en la primera infancia y persistentes a lo largo de la vida, e incluyen dimensiones independientes de personalidad como la búsqueda de novedad, evitación del daño y meticulosidad o diligencia. Algunos pacientes pueden tener temperamentos que pueden hacerles vulnerables a los trastornos del humor, especialmente a los trastornos del especto bipolar, a lo largo de la vida.

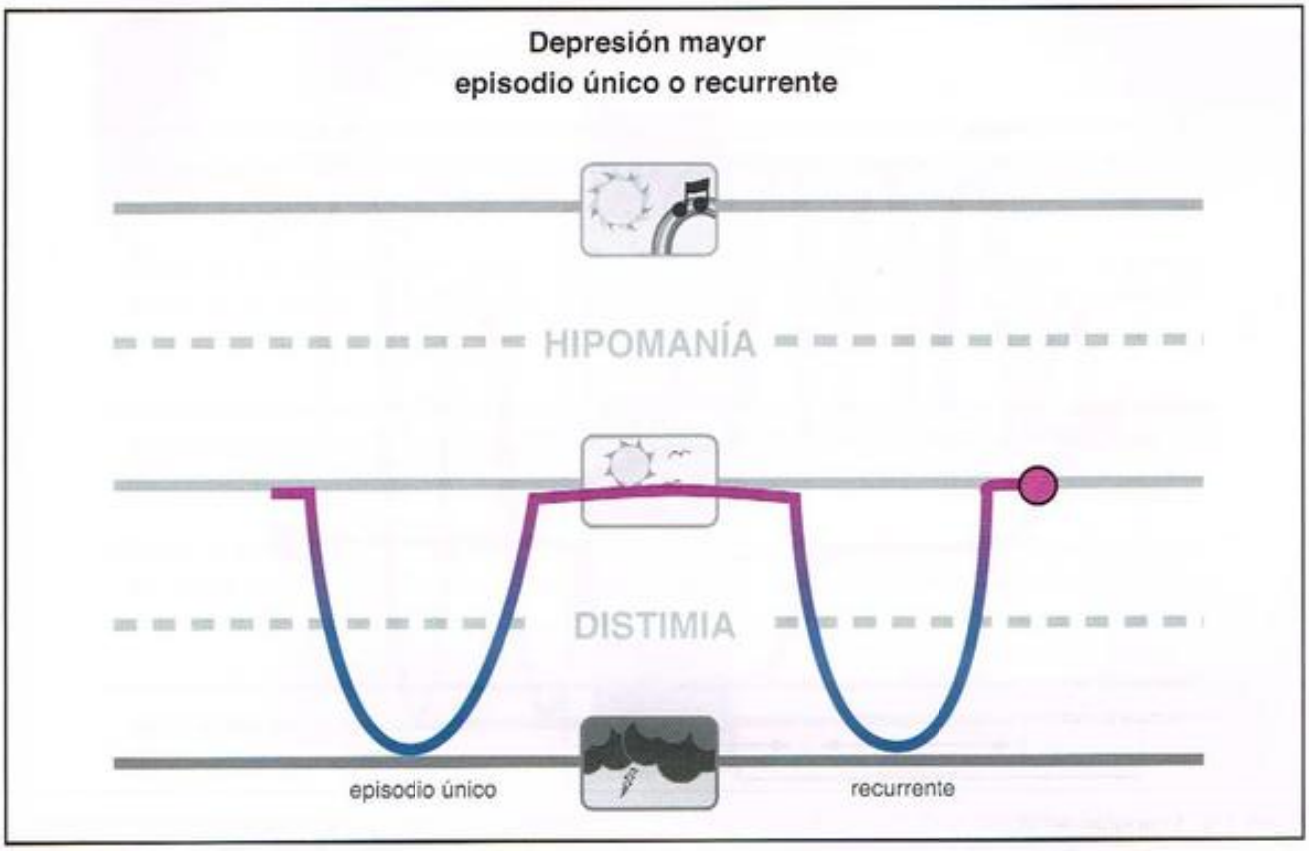



**Figura 6-2. Depresión mayor.** La depresión mayor es el trastorno del humor más común y se define por la ocurrencia de por lo menos un único episodio depresivo mayor, aunque la mayoría de pacientes experimentan episodios recurrentes.

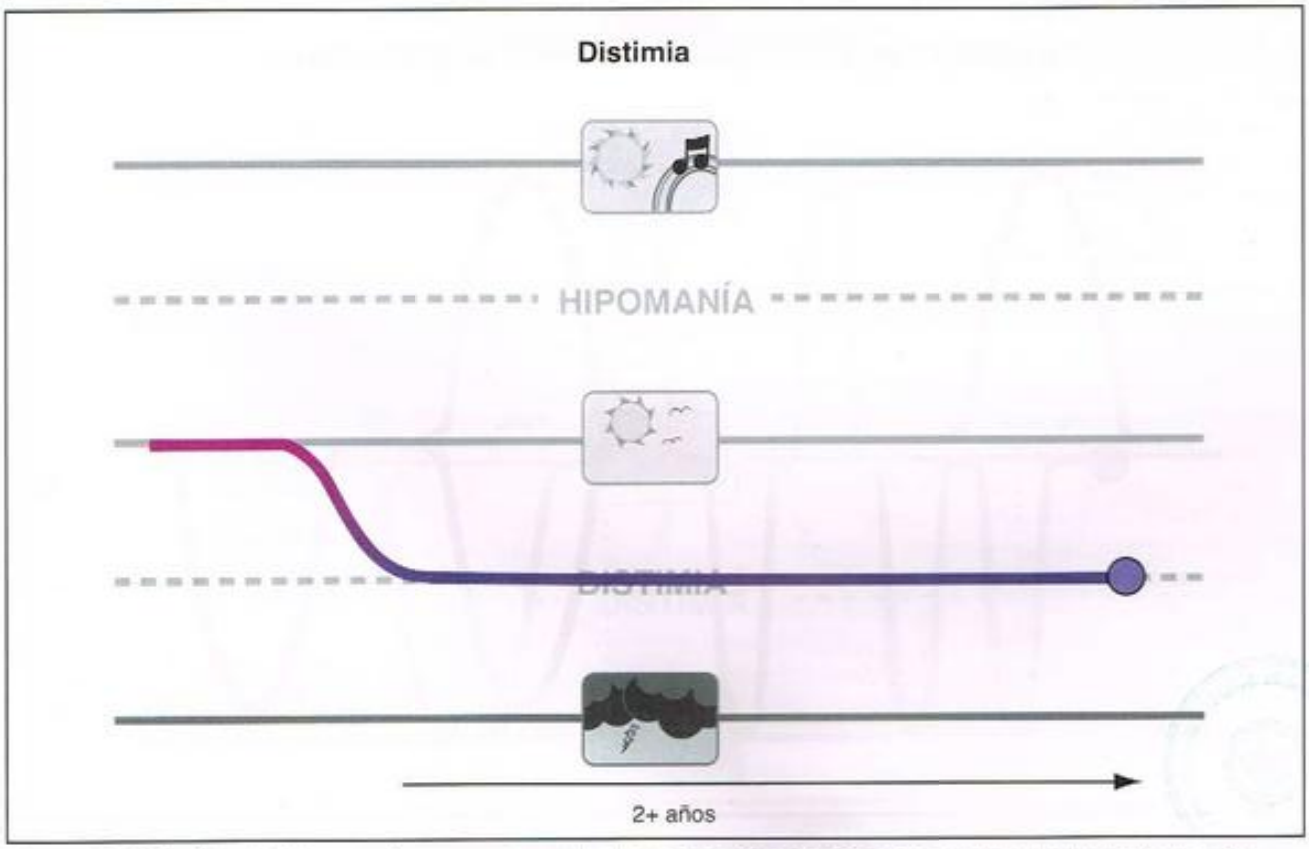



**Figura 6-3. Distimia.** La distimia es una forma menos grave de depresión que la depresión mayor, pero de larga duración (más de dos años) y a menudo sin remisión.

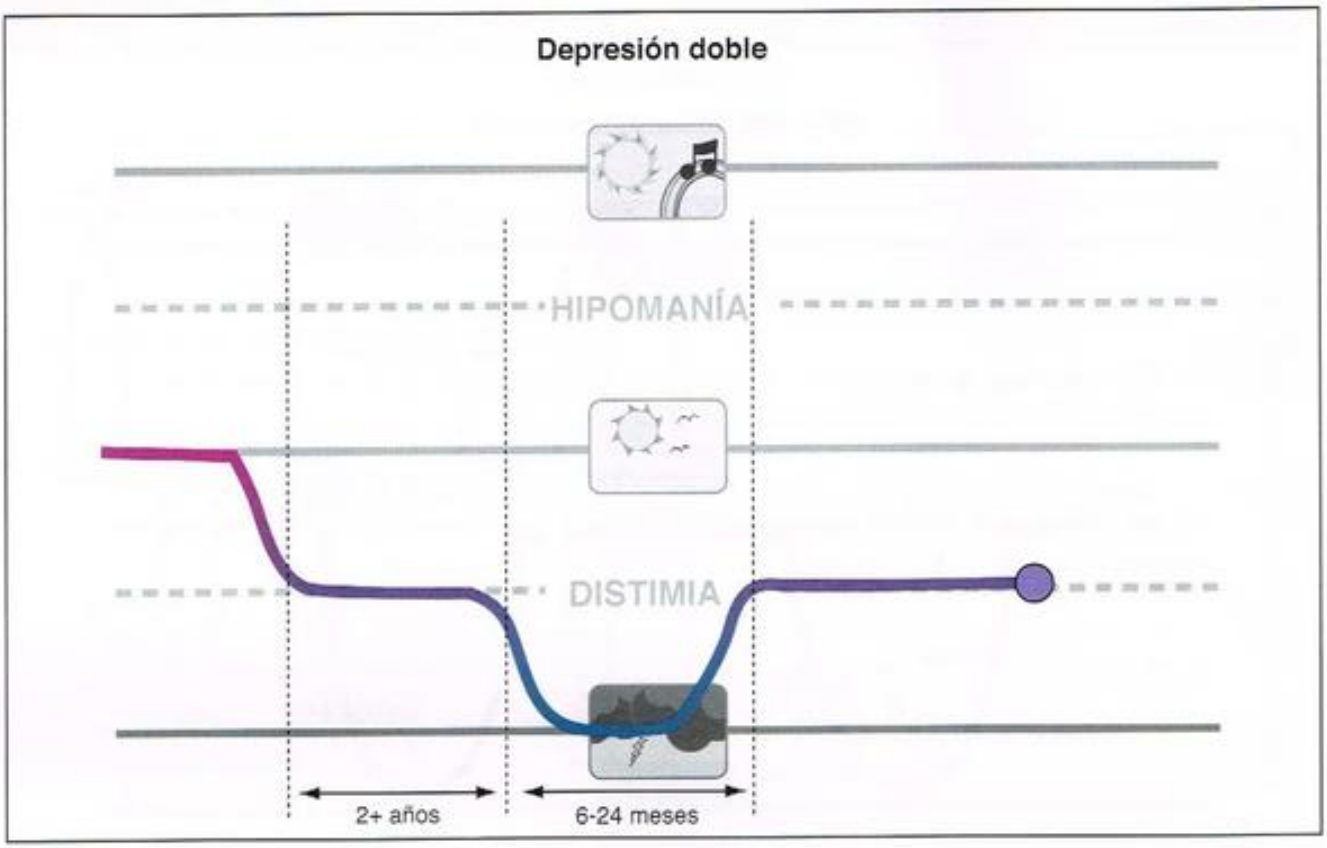



**Figura 6-4. Depresión doble.** Los pacientes con distimia sin remisión que también experimentan la sobreposición de uno o más episodios depresivos mayores se definen como con depresión doble. Esta es también una forma de episodios depresivos mayores recurrentes con una pobre recuperación entre episodios.

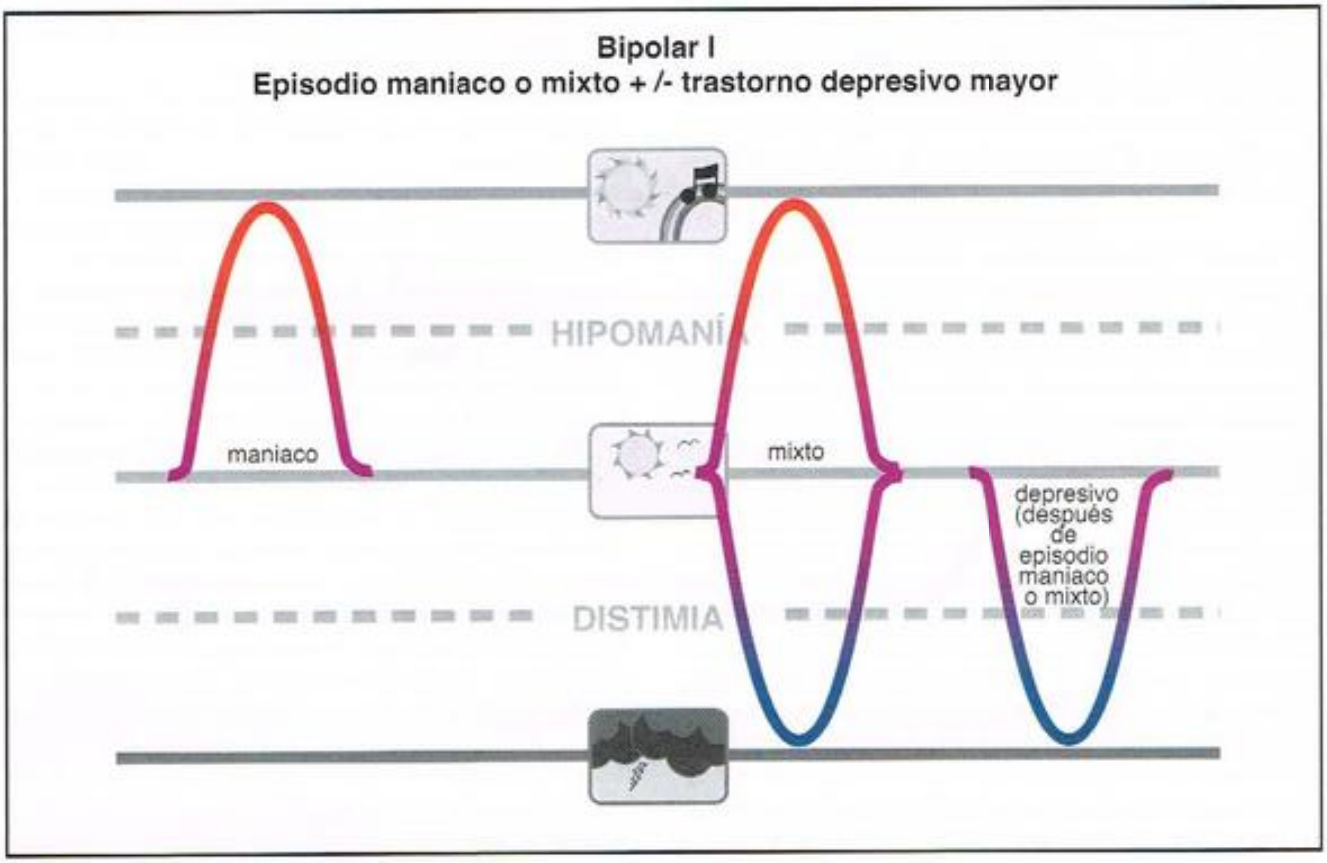



**Figura 6-5. Trastorno bipolar I.** El trastorno bipolar I se define como la coincidencia de por lo menos un episodio maniaco o mixto (manía plena y depresión plena simultáneamente). Los pacientes con trastorno bipolar I típicamente experimentan episodios depresivos mayores también, aunque esto no es necesario para el diagnóstico bipolar I.

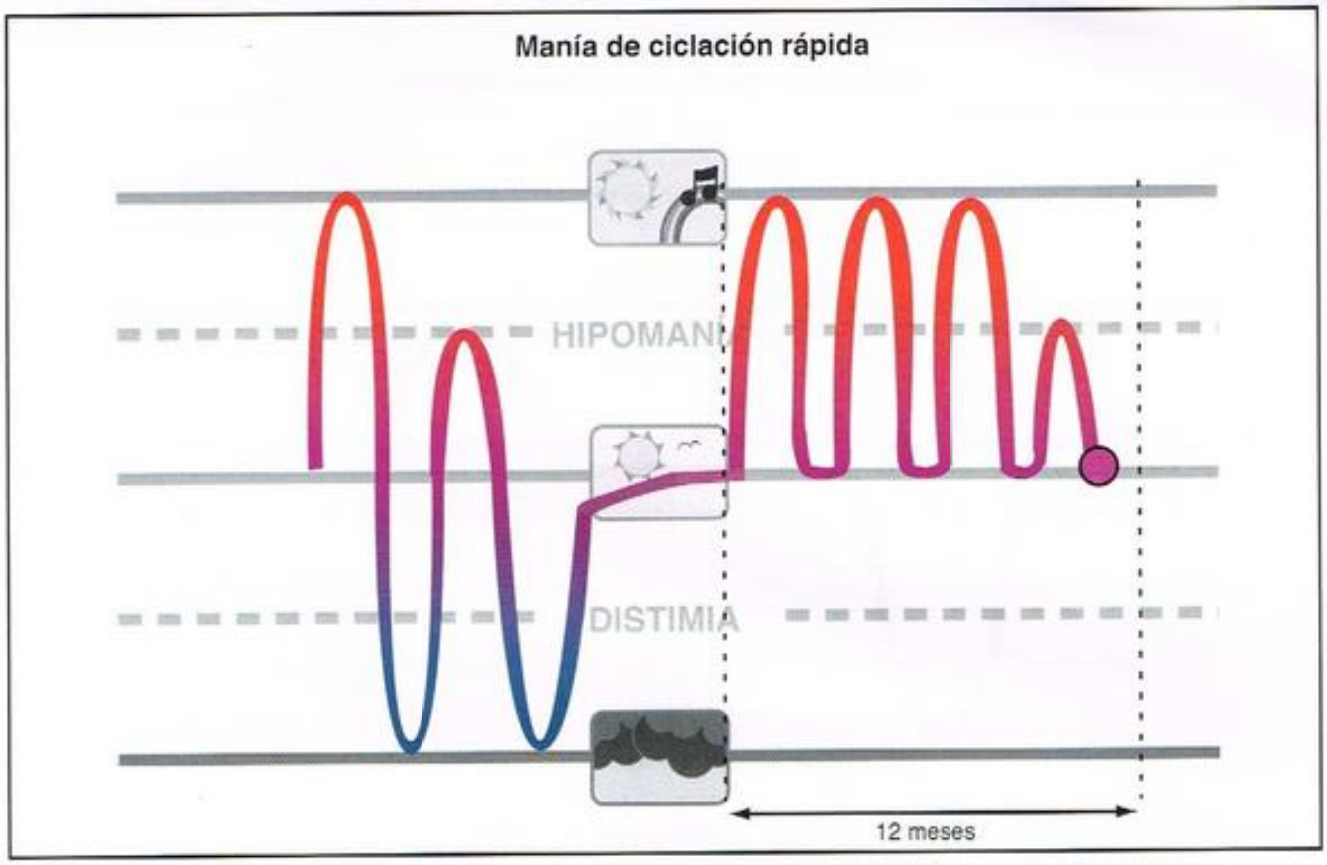



**Figura 6-6A. Manía de ciclación rápida.** El curso del trastorno bipolar puede ser de ciclación rápida, lo que significa por lo menos cuatro episodios en un periodo de un año. Esto se puede manifestar como cuatro episodios maniacos separados, tal como aquí se muestra. Muchos pacientes con esta forma de trastorno del humor experimentan cambios con mucha más frecuencia de cuatro veces al año.

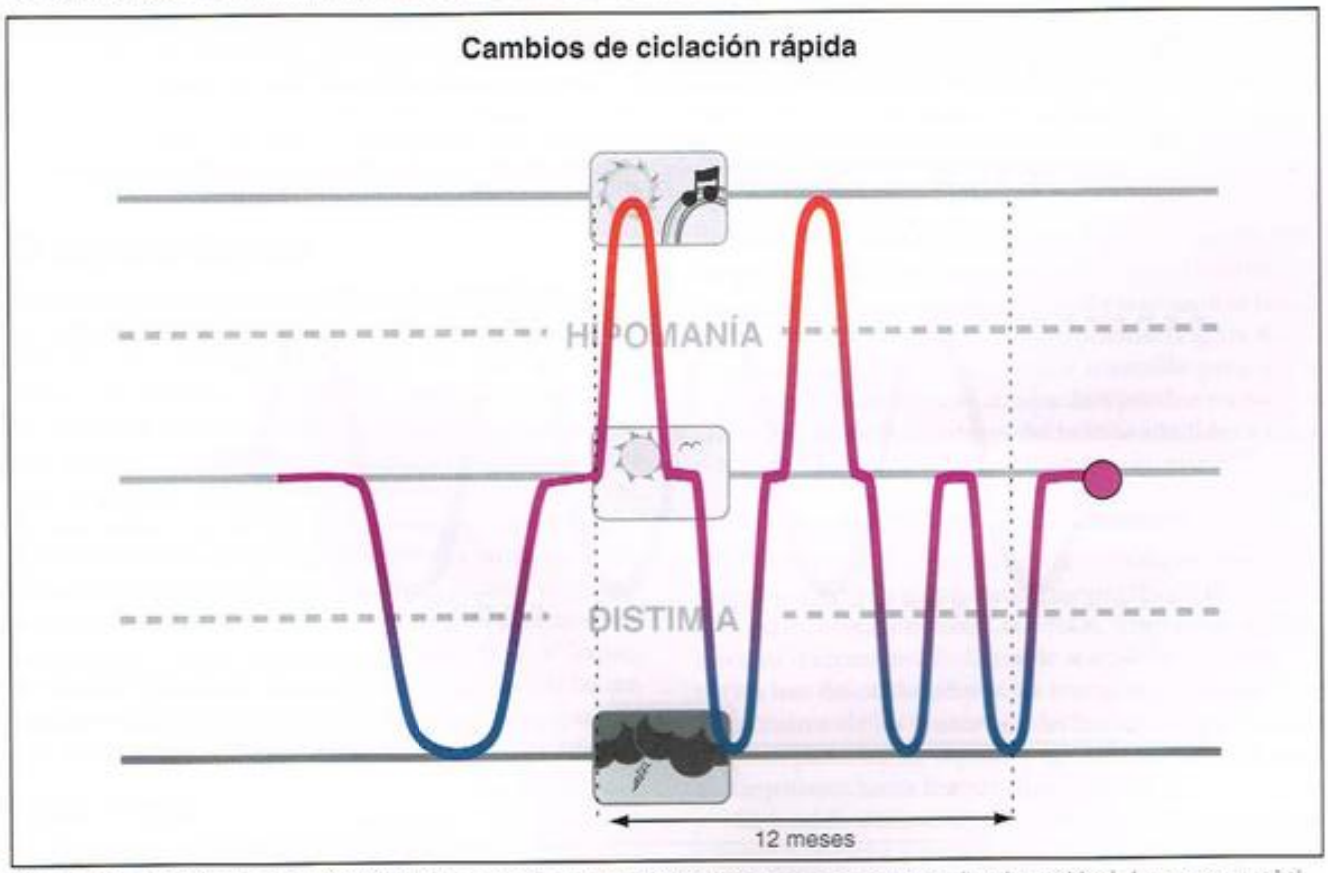



**Figura 6-6B. Cambios de ciclación rápida.** Un curso de ciclación rápida (por lo menos cuatro episodios de cambio de humor en un año) también se puede manifestar como cambios rápidos entre episodios maniacos y depresivos.

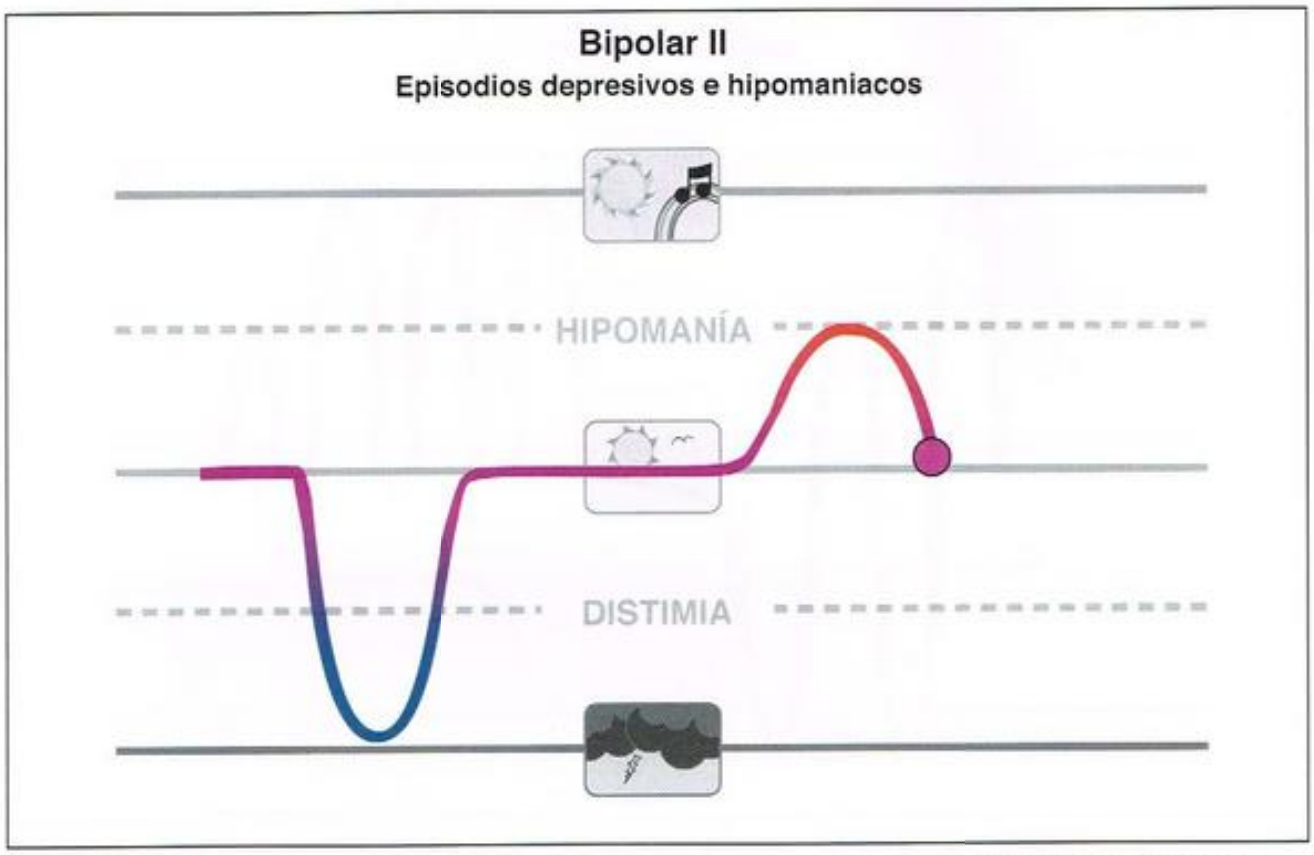



**Figura 6-7. Trastorno bipolar II.** El trastorno bipolar II se define como un curso de enfermedad consistente en uno o más episodios depresivos mayores y por lo menos un episodio hipomaniaco.

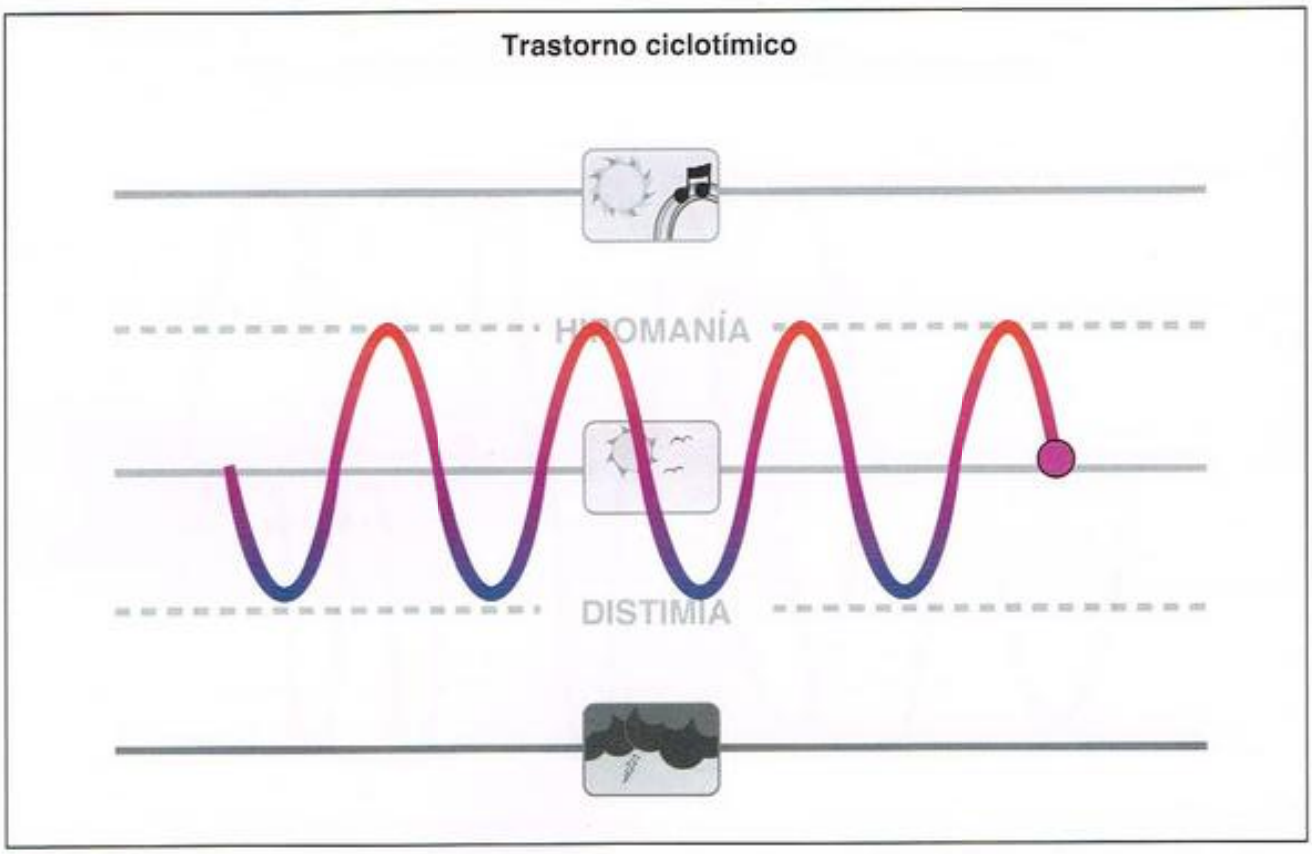



**Figura 6-8. Trastorno ciclotímico.** El trastorno ciclotímico se caracteriza por oscilaciones de humor entre hipomanía y distimia, pero sin ningún episodio maniaco o depresivo mayor pleno.

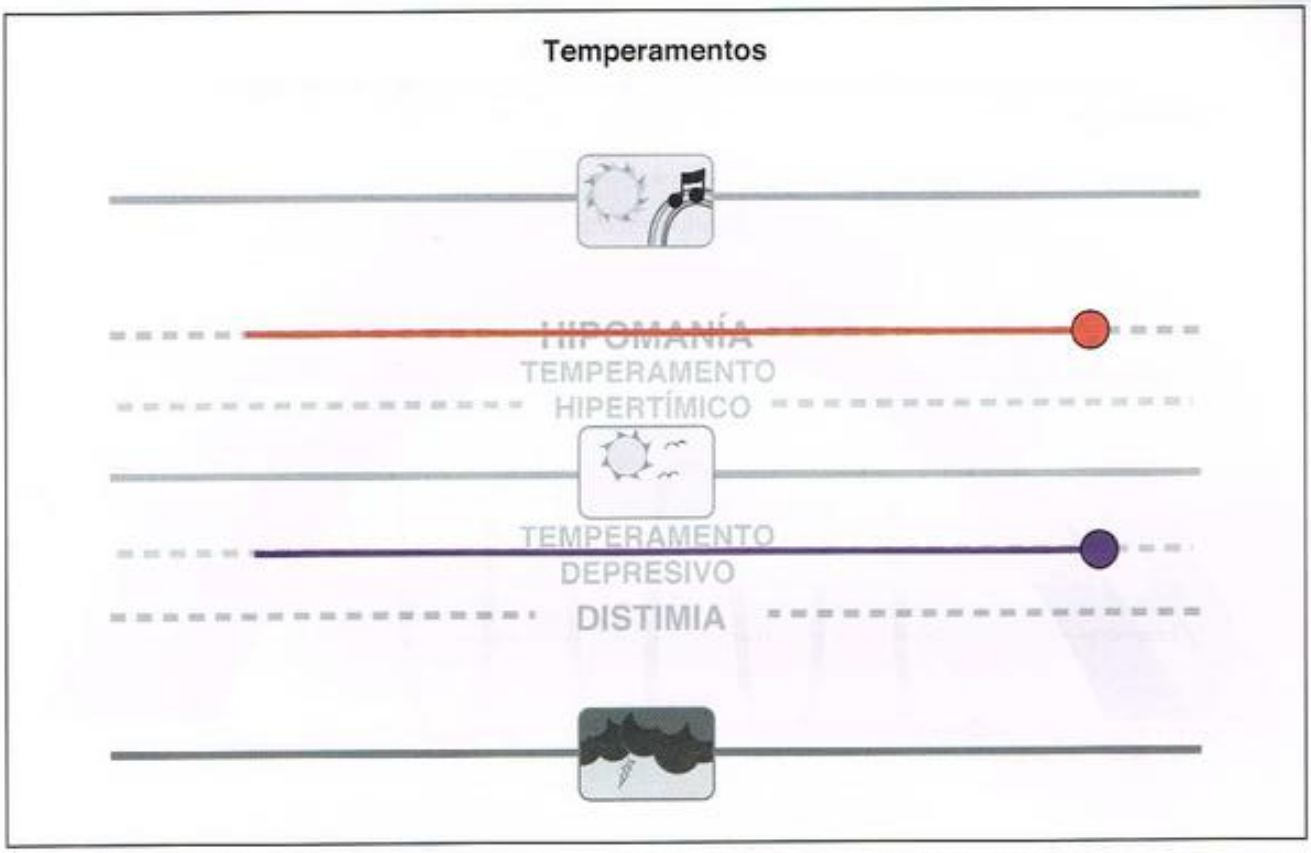



**Figura 6-9. Temperamentos.** No todas las variaciones del humor son patológicas. Los individuos con temperamento depresivo pueden estar tristes o apáticos de manera consistente pero no cumplen los criterios para distimia y no experimentan necesariamente ninguna disfunción funcional. Sin embargo, los individuos con temperamento depresivo podrían tener un mayor riesgo de desarrollo de un trastorno del humor a lo largo de su vida. El temperamento hipertímico, en el que el humor se sitúa por encima de lo normal pero no de forma patológica, incluye características estables como extroversión, optimismo, exuberancia, impulsividad, exceso de confianza en uno mismo, grandiosidad y falta de inhibición. Los individuos con temperamento hipertímico pueden tener un mayor riesgo de desarrollo de un trastorno del humor a lo largo de su vida.

## El espectro bipolar

Desde un punto de vista estrictamente diagnóstico, nuestra exposición de los trastornos del humor casi estaría completa. Sin embargo, cada vez contamos con mayor evidencia que reconoce que muchos, o incluso la mayoría de los pacientes evaluados en la práctica clínica, pueden tener un trastorno del humor que no quede bien descrito por ninguna de las categorías resumidas anteriormente. Formalmente, se los podría denominar "no especificados" o "NE", pero esto crea una gran categoría única para muchos pacientes que es desmentida por la riqueza y complejidad de sus síntomas. Cada vez más, dichos pacientes son contemplados como pertenecientes en general al "espectro bipolar" (Figura 6-10) y, en particular, a una de las numerosas categorías adicionales descriptivas propuestas por expertos como Hagop Akiskal (Figuras 6-10 a 6-20).

### Bipolar ¼ (0,25)

Un tipo de trastorno del humor a menudo considerado como "no del todo bipolar" es el bipolar ¼ (o 0,25) y puede definirse como un tipo inestable de depresión unipolar que a veces responde rápidamente pero de forma no mantenida a los antidepresivos; a esta respuesta se la suele denominar "*poop-out*" o agotamiento (Figura 6-11). Estos pacientes tienen un humor inestable pero no un trastorno bipolar reglado, aunque aún pueden recibir tratamiento con estabilizadores del humor añadidos a tratamientos antidepresivos consistentes.

### Bipolar ½ (o 0,5) y trastorno esquizoafectivo

Se trata de otro tipo de trastorno del humor que recibe distintos nombres según cada experto, desde bipolar ½ (o 0,5) hasta "esquizobipolar" o a veces "trastorno esquizoafectivo" (Figura 6-12). Durante más de un siglo los expertos han debatido sobre si los trastornos psicóticos son dicotómicos de los trastornos del humor (Figura 6-13A) o si son parte de un espectro de enfermedad continuo desde psicosis hasta humor (Figura 6-13B).

El modelo dicotómico de enfermedad va en la tradición de Kraepelin y propone que la esquizofrenia es una enfermedad crónica sin remisión con un pobre resultado

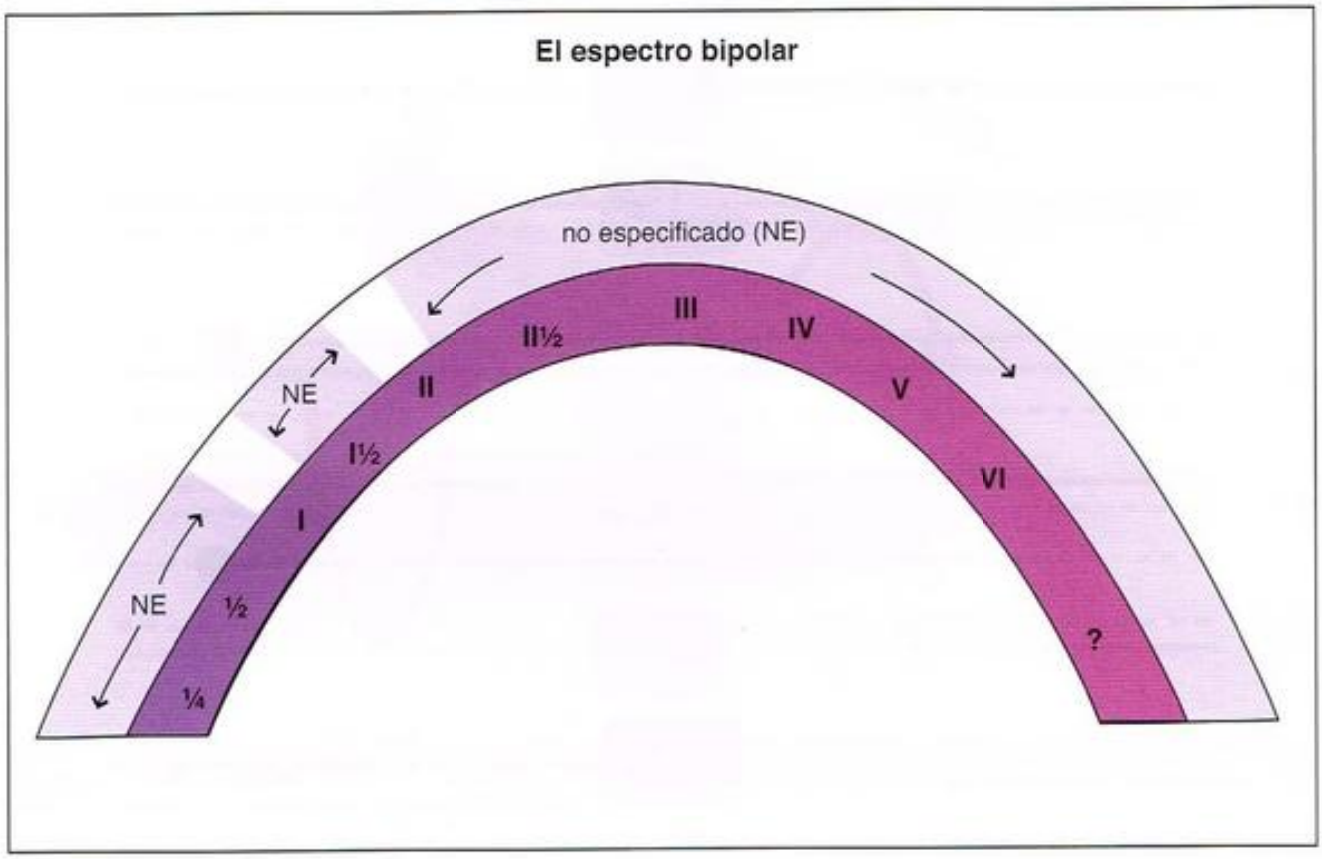



**Figura 6-10. Espectro bipolar.** Existe una tremenda variación en la presentación de pacientes con trastorno bipolar. Históricamente, el trastorno bipolar ha sido categorizado como I, II, o no especificado (NE). Puede ser más útil, en su lugar, pensar en estos pacientes como pertenecientes a un espectro bipolar e identificar subcategorías de presentaciones, como han hecho Akiskal y otros expertos; así queda ilustrado en las siguientes figuras.

y declive funcional mientras que el trastorno bipolar es una enfermedad cíclica con un mejor resultado y buena recuperación de la funcionalidad entre episodios. Sin embargo, hay un intenso debate sobre cómo definir los límites entre estas dos enfermedades. Una de las propuestas es que los casos con solapamiento de síntomas y cursos de enfermedad intermedios pueden ser considerados como un trastorno esquizoafectivo, tercera enfermedad. Hoy en día, muchos definen este límite con la idea de que "incluso un atisbo de esquizofrenia es esquizofrenia". A partir de esta perspectiva centrada en la esquizofrenia muchos casos de solapamiento de manía psicótica y depresión psicótica podrían considerarse como formas de esquizofrenia, o trastornos esquizoafectivos como una forma de esquizofrenia con síntomas afectivos. Compitiendo con el modelo dicotómico está el punto de vista que defiende que "incluso un atisbo de perturbación del humor, es un trastorno del humor". A partir de esta perspectiva centrada en el humor, muchos casos de solapamiento de manía psicótica y depresión psicótica podrían considerarse como formas de un trastorno del humor/bipolar o como trastornos esquizoafectivos como una forma de trastorno del humor/bipolar con síntomas psicóticos. Obviamente, cuando los pacientes tienen una mezcla de síntomas del humor y psicosis, puede resultar muy difícil establecer si tienen un trastorno psicótico como esquizofrenia, un trastorno del humor como trastorno bipolar, o un trastorno esquizoafectivo, tercera condición. Algunos, incluso, quieren eliminar completamente el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo.

Los que defienden el modelo dicotómico señalan que los tratamientos para la esquizofrenia difieren de los empleados para el trastorno bipolar, dado que el litio raramente resulta útil en la esquizofrenia y los anticonvulsivos estabilizadores del humor tienen una eficacia limitada para los síntomas psicóticos en esquizofrenia y quizá solo como agentes de refuerzo. Los tratamientos para los trastornos esquizoafectivos pueden incluir tanto tratamientos para la esquizofrenia como tratamientos para el trastorno bipolar. El debate actual dentro del modelo dicotómico viene a ser el siguiente: "Si tienes trastorno bipolar, ¿tienes un buen resultado? –pero si tienes esquizofrenia, ¿tienes un pobre resultado?; y ¿qué marcadores genéticos y biológicos, más que síntomas clínicos, pueden distinguir a una entidad dicotómica de otra?

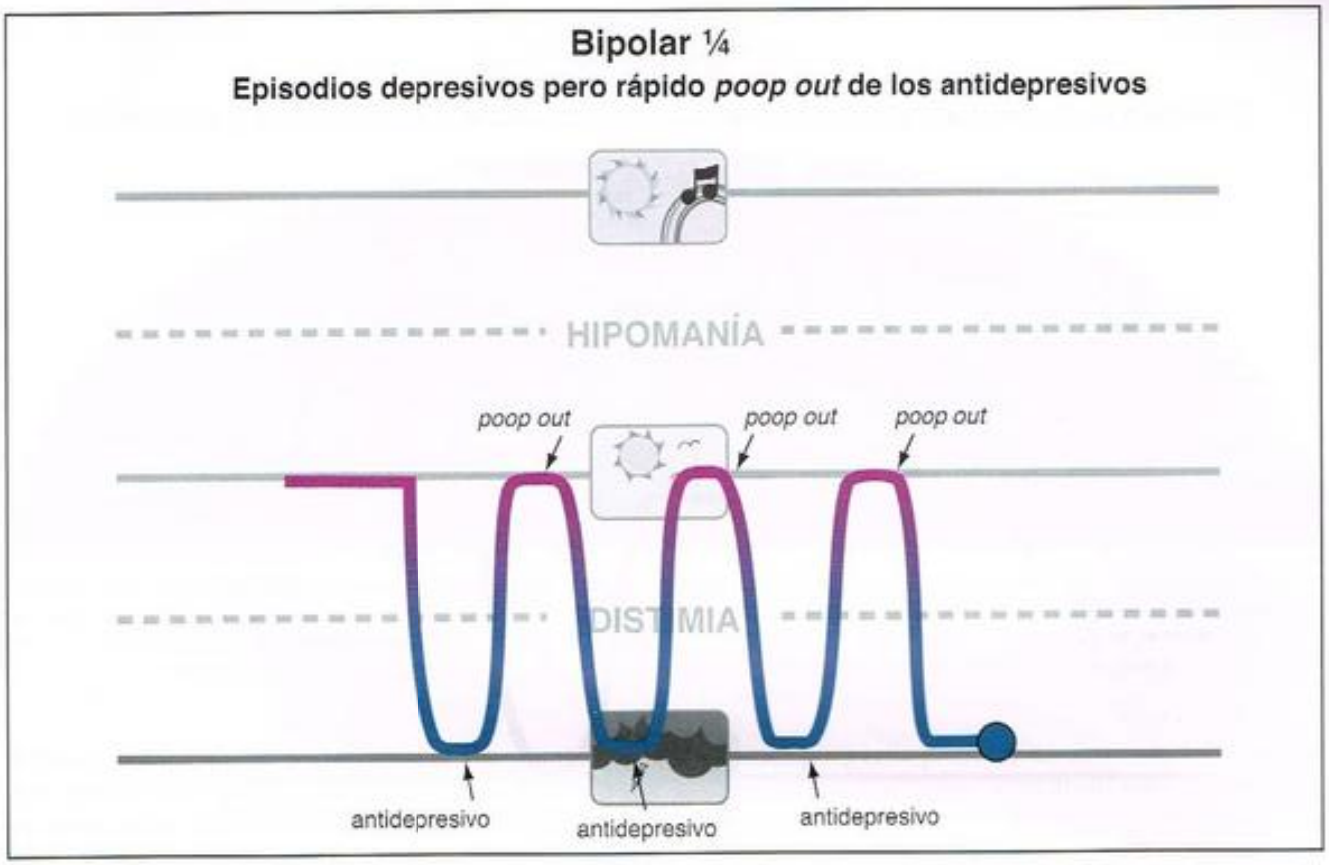



**Figura 6-11. Bipolar ¼.** Algunos pacientes puede presentar síntomas depresivos y aún así exhibir una respuesta rápida aunque no mantenida al tratamiento antidepresivo (a veces denominado *"poop out"* rápido). Aunque esos pacientes podrían no tener síntomas de humor espontáneos por encima de lo normal, potencialmente se beneficiarían del tratamiento con estabilizadores del humor. Esta presentación puede ser denominada bipolar ¼ (o bipolar 0,25).

El modelo de enfermedad continua propone que los trastornos psicóticos y del humor son manifestaciones de un complejo conjunto de trastornos que se expresa a través de un espectro, con la esquizofrenia en un extremo (más trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico compartido, subsindrómico/pródromo de psicosis con riesgo ultra-alto, trastornos de personalidad esquizotípicos, paranoides, esquizoides e incluso de evitación) y en el otro extremo trastornos del humor/bipolares (manía, depresión, estados mixtos, depresión melancólica, depresión atípica, depresión catatónica, depresión posparto, depresión psicótica, trastorno afectivo estacional), con trastorno esquizoafectivo en el medio, combinando características de síntomas positivos de psicosis con episodios maniacos, hipomaniacos, o depresivos (Figura 6-13B).

La genómica moderna sugiere que el espectro no es una enfermedad única, sino un complejo de cientos, o tal vez miles, de enfermedades diferentes, con solapamiento genético, epigenético y de biomarcadores, así como solapamiento de síntomas clínicos y resultados funcionales. Los que defienden un modelo continuo señalan que los tratamientos para la esquizofrenia se solapan en gran medida con los del trastorno bipolar, dado que los antipsicóticos atípicos de segunda generación son efectivos en los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la manía psicótica y la depresión psicótica, y también lo son en la manía no psicótica y en la depresión bipolar y depresión unipolar. Estos mismos antipsicóticos atípicos de segunda generación son efectivos para el espectro de síntomas en trastornos esquizoafectivos. A partir de la perspectiva de la enfermedad continua, la falta de administración de medicaciones estabilizadores del humor podría dar lugar a un alivio sintomático subóptimo en pacientes con psicosis, incluso en aquellos cuyos síntomas psicóticos prominentes o que saltan a la vista enmascaran síntomas del humor subyacentes y quizá más sutiles que a los clínicos les cuesta ver. En el modelo de enfermedad continua, la esquizofrenia puede ser vista como el extremo de un espectro de gravedad de trastornos del humor y no una enfermedad que no esté relacionada con un trastorno del humor. La esquizofrenia, por tanto, puede compartir con el trastorno esquizoafectivo grave síntomas psicóticos que oscurezcan los síntomas del humor, un curso crónico que elimine la ciclación, re-

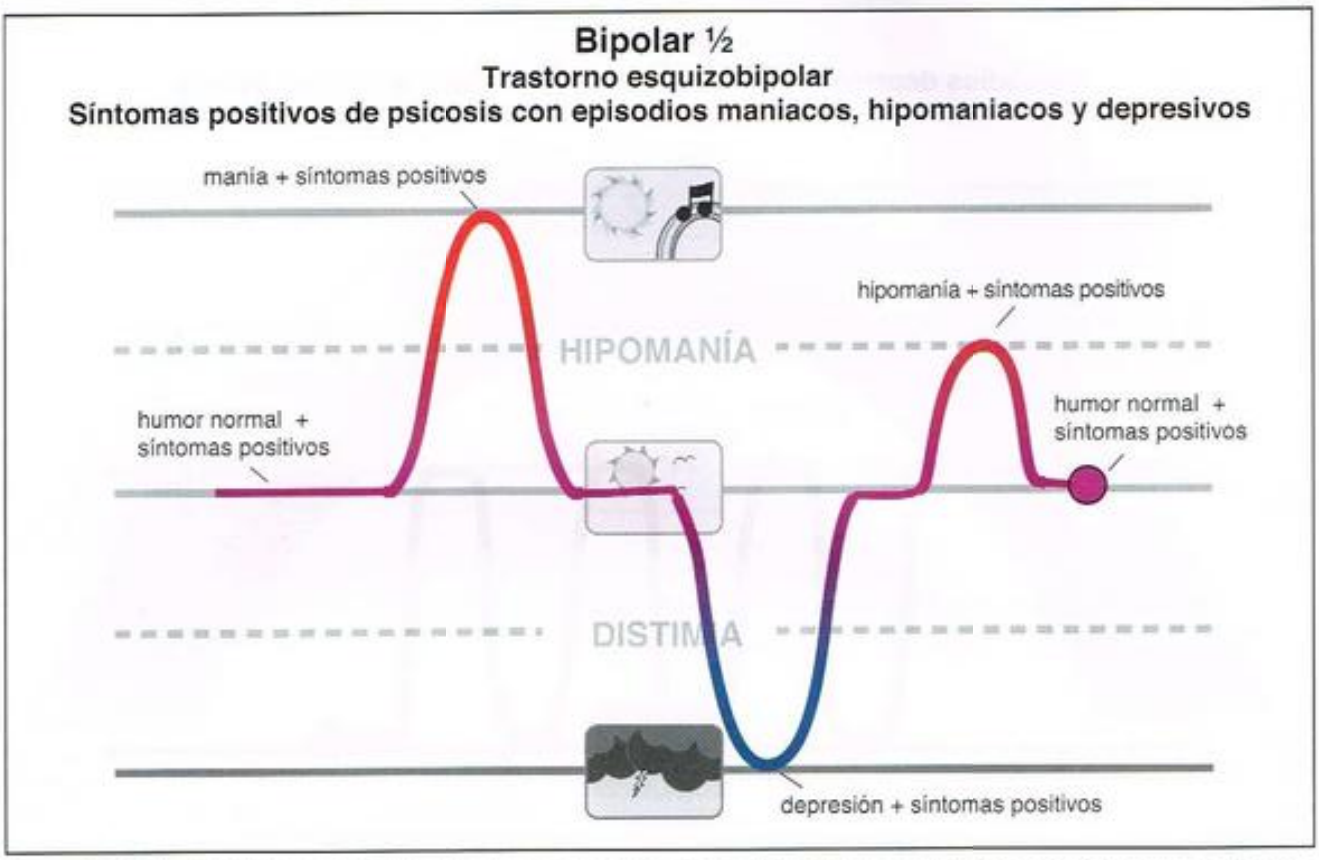



**Figura 6-12. Bipolar ½.** El bipolar ½ (0,5) ha sido descrito como trastorno esquizobipolar, que combina síntomas positivos de psicosis con episodios maniacos, hipomaniacos y depresivos.

**Esquizofrenia y trastorno bipolar**

*Modelo de enfermedad dicotómico*

| Esquizofrenia | Trastorno esquizoafectivo | Trastorno bipolar |
|---|---|---|
| • psicosis | • psicosis | • manía |
| • crónico, sin remisión | y | • trastorno del humor |
| • pobre resultado | • manía | • cíclico |
| • "incluso un atisbo de esquizofrenia es esquizofrenia" | • trastorno del humor | • buen resultado |
| | | • "incluso un atisbo de perturbación del humor es un trastorno del humor" |

**Figura 6-13A. Esquizofrenia y trastorno bipolar: modelo de enfermedad dicotómico ½.** La esquizofrenia y el trastorno bipolar han sido conceptualizados como trastornos dicotómicos y dentro de una evolución continua. En el modelo de enfermedad dicotómico, la esquizofrenia consiste en psicosis crónica, sin remisión, con pobres resultados esperados. El trastorno bipolar consiste en episodios cíclicos maniacos y otros episodios del humor y tiene mejores expectativas de resultados que la esquizofrenia. Un tercer trastorno diferenciado es el esquizoafectivo, caracterizado por psicosis y manía así como otros síntomas del humor.

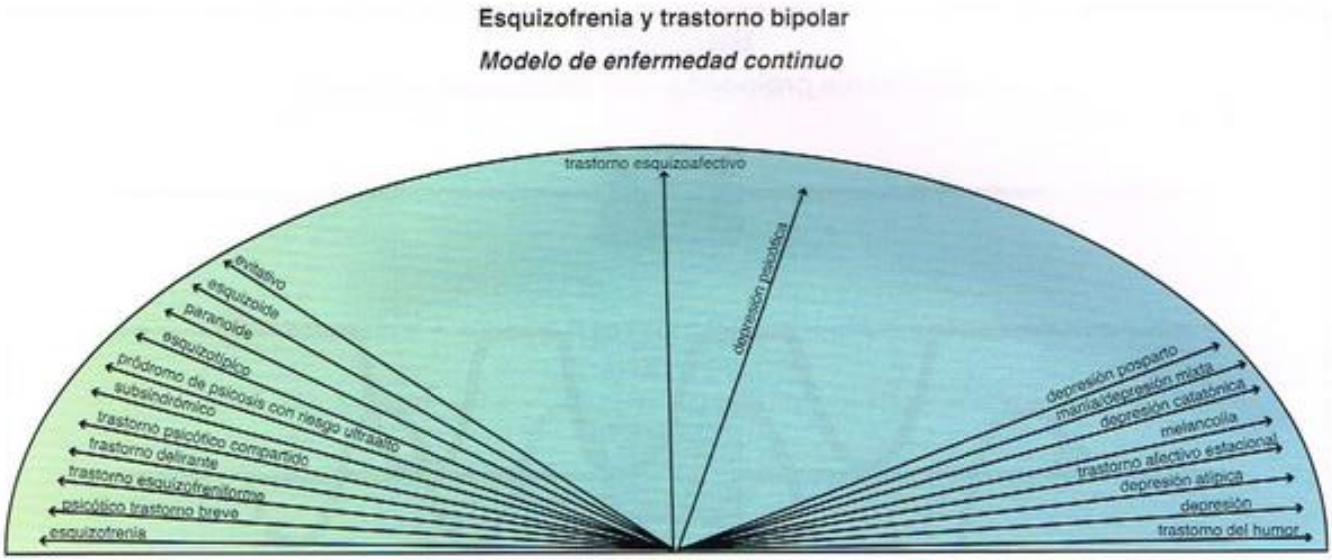



**Figura 6-13B. Esquizofrenia y trastorno bipolar: modelo de enfermedad continuo.** La esquizofrenia y el trastorno bipolar han sido conceptualizados tanto como trastornos dicotómico y como pertenecientes a un proceso continuo. En el modelo de enfermedad continuo, la esquizofrenia y los trastornos del humor se establecen en un *continuum* en el que psicosis, delirios y conducta paranoide evitativa se sitúan en un extremo y depresión y otros síntomas del humor en el otro. En el medio se sitúa la depresión psicótica y el trastorno esquizoafectivo.

sistencia a los tratamientos antipsicóticos y síntomas negativos prominentes, y aun así ser una forma grave de la misma enfermedad. En el modelo de enfermedad continuo, el trastorno esquizoafectivo sería una forma más leve de la enfermedad con menos características psicóticas graves y características de humor más graves.

## El debate sigue abierto . . .

### Bipolar I½ (1,5)

Aunque los pacientes con hipomanía prolongada o recurrente sin depresión no son formalmente diagnosticados como trastorno bipolar II, son definitivamente parte del espectro bipolar y podrían beneficiarse del uso de estabilizadores del humor que han sido estudiados mayormente en el trastorno bipolar I (Figura 6-14). Esos pacientes a menudo terminarán desarrollando un episodio depresivo mayor y su diagnóstico entonces cambiará a trastorno bipolar II, pero entre tanto pueden ser tratados para hipomanía mientras se vigila una futura aparición de episodio de trastorno depresivo mayor.

### Bipolar II½ (2,5)

Bipolar II ½ es la denominación para pacientes ciclotímicos que desarrollan episodios depresivos mayores (Figura 6-15). Muchos pacientes ciclotímicos son simplemente considerados "malhumorados" y no consultan a profesionales hasta que experimentan un episodio depresivo pleno. Es importante reconocer a los pacientes situados en esta parte del espectro bipolar porque el tratamiento de sus episodios depresivos mayores con antidepresivos en monoterapia puede provocar un aumento de las oscilaciones anímicas e incluso inducir un episodio maniaco pleno, de la misma manera que puede suceder en pacientes bipolares I o II con episodios depresivos.

### Bipolar III (3,0)

Los pacientes que desarrollan un episodio maniaco o hipomaniaco con un antidepresivo se suelen denominar bipolar III (Figura 6-16). De acuerdo con los criterios diagnósticos formales, sin embargo, cuando un antidepresivo provoca manía o hipomanía, el diagnóstico no es de trastorno bipolar sino de "trastorno del humor inducido por sustancias". Muchos expertos no están de acuerdo con esta designación y creen que los pacientes que tienen una respuesta maniaca o hipomaniaca a un antidepresivo tienen un trastorno del espectro bipolar y pueden ser más adecuadamente diagnosticados como trastorno bipolar III (Figura 6-16) hasta que experimenten un episodio maniaco o hipomaniaco espontáneo en ausencia de tratamiento farmacológico, en cuyo caso el diagnóstico sería bipolar I o II, respectivamente. La denominación bipolar III es útil mientras tanto, recordando a los clínicos que estos pacientes no son buenos candidatos para monoterapia antidepresiva.

### Bipolar III½ (3,5)

Una variante del trastorno bipolar III se ha llamado bipolar III½ refiriéndose a un tipo de trastorno bipolar asociado al abuso de sustancias (Figura 6-17). Aunque algunos de estos pacientes pueden utilizar sustancias de abuso

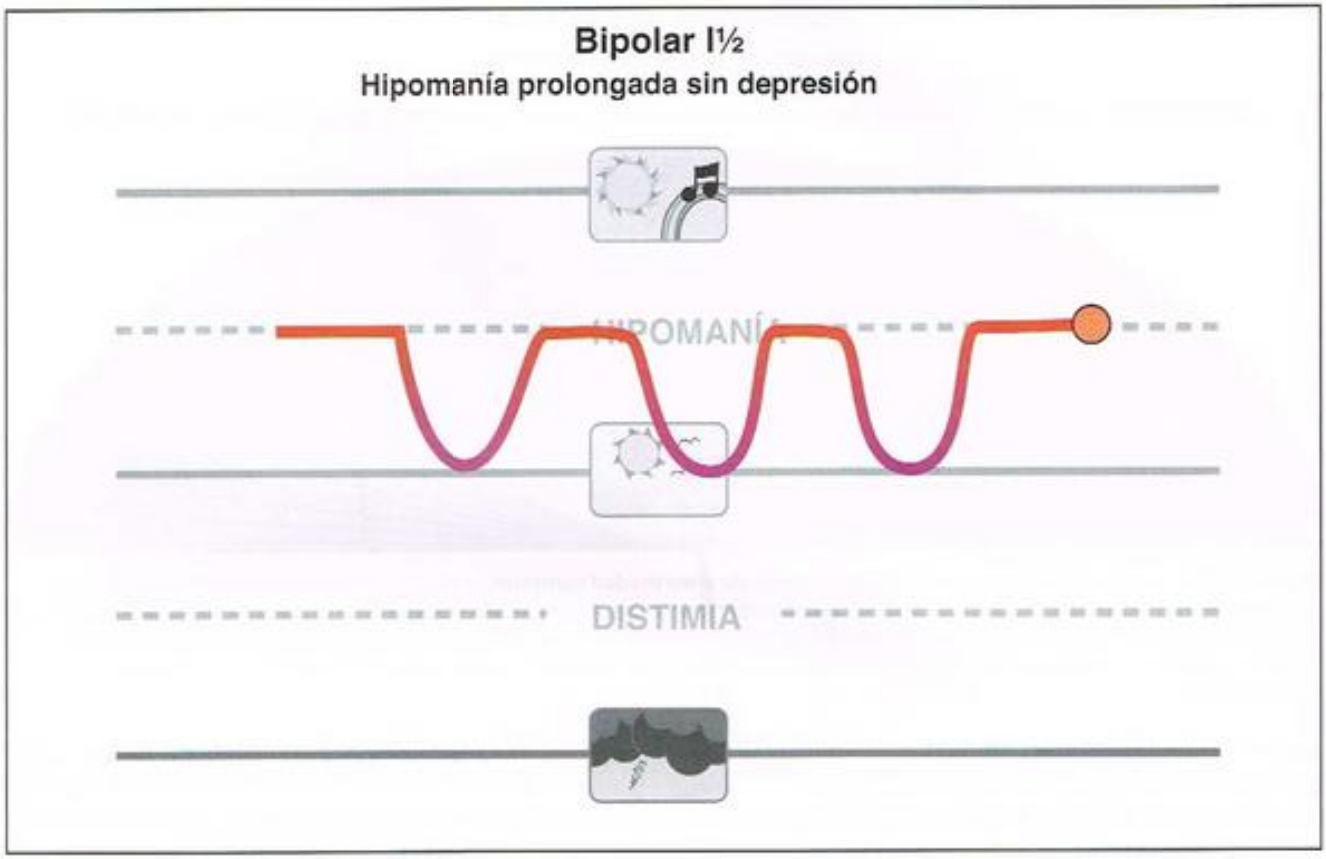



**Figura 6-14. Bipolar I½.** El diagnóstico formal para el diagnóstico del trastorno bipolar II requiere formalmente la presencia no solo de episodios hipomaniacos sino también depresivos. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar hipomanía recurrente sin haber experimentado un episodio depresivo –una presentación que puede denominarse bipolar I ½. Estos pacientes pueden tener riesgo de desarrollar un episodio depresivo y son candidatos para tratamiento con estabilizadores del humor, aunque no hay ningún tratamiento formalmente aprobado para esta condición.

para tratar episodios depresivos, otros han experimentado previamente manía espontánea o inducida por drogas y toman sustancias de abuso para inducir manía. Esta combinación de trastorno bipolar con abuso de sustancias es una vía directa al caos y suele ser la historia previa del paciente antes de buscar ayuda de un profesional de la salud mental.

### Bipolar IV (4.0)

El trastorno bipolar IV es la asociación de episodios depresivos con un temperamento hipertímico preexistente (Figura 6-18). Los pacientes con hipertimia son a menudo personas alegres, optimistas, productivas, individuos exitosos cuya personalidad ha permanecido estable durante años, pero que de pronto pueden sufrir una depresión severa. En estos casos, puede ser útil vigilar la necesidad de otro tratamiento aparte de la monoterapia antidepresiva, si el paciente no responde a dicha terapia o desarrolla ciclación rápida, hipomanía, o estados mixtos en respuesta a los antidepresivos. Aunque no tengan un trastorno bipolar formal, dichos pacientes pueden responder mejor a los estabilizadores del humor.

### Bipolar V (5.0)

El trastorno bipolar V es la asociación de depresión con hipomanía mixta (Figura 6-19). Los diagnósticos formales de los estados mixtos requieren la expresión completa de manía y depresión simultáneamente. En la práctica clínica, sin embargo, muchos pacientes deprimidos pueden tener síntomas adicionales compatibles solo con hipomanía o síntomas maniacos leves. La depresión coexistente con hipomanía se representa en la Figura 6-1 y 6-5 y requiere tratamiento estabilizador del humor, y no monoterapia antidepresiva. Se debate si debería haber una categoría diagnóstica separada para depresión con hipomanía subumbral; algunos expertos creen que más de la mitad de los pacientes con depresión mayor también tienen una historia de hipomanía subsindrómica de por vida, y que estos pacientes tienen muchas más posibilidades de progresar hasta un diagnóstico bipolar formal. Los pacientes con de-

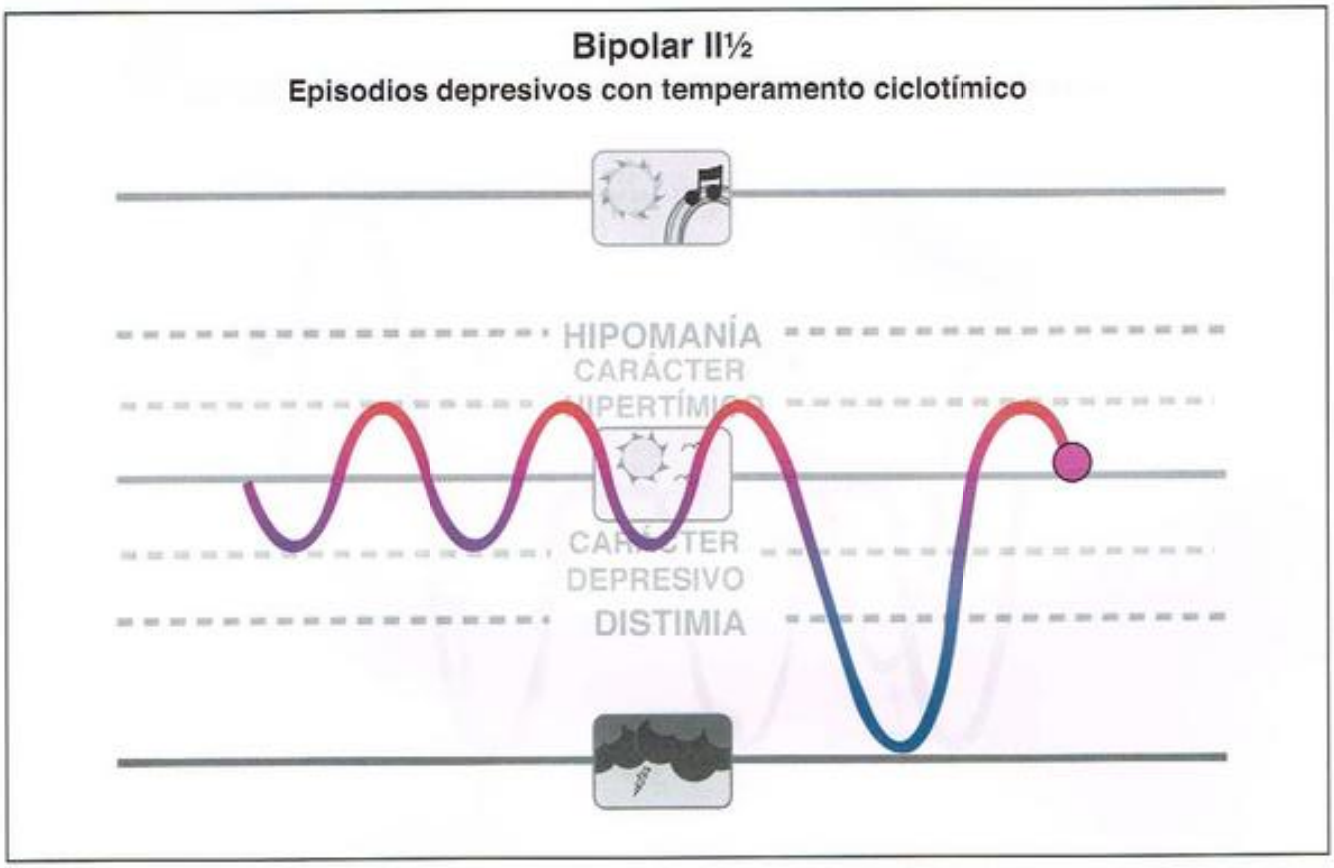



**Figura 6-15. Bipolar II ½.** Los pacientes pueden presentar un episodio depresivo mayor en el contexto de un temperamento ciclotímico, que se caracteriza por oscilaciones entre estados hipertímicos o hipomaniacos (por encima de lo normal) y estados depresivos o distímicos (por debajo de lo normal) entre las cuales se introduce un episodio depresivo mayor (bipolar II ½). Los individuos con temperamento ciclotímico que reciben tratamiento para los episodios depresivos mayores pueden tener un riesgo aumentado de ciclaciones del humor inducidas por antidepresivos.

presión e hipomanía subumbral generalmente tienen un peor resultado, más episodios de humor, más incapacidad laboral, más probabilidad de tener un miembro de la familia con manía u otro trastorno bipolar y una aparición temprana de depresión. Para la depresión con hipomanía subsindrómica, sería más importante enfatizar la sobreactividad más que solo una elevación del humor, y una duración de solo dos días en oposición a los cuatro días requeridos en la mayoría de los sistemas de diagnóstico para hipomanía. Aún se sigue investigando si estos pacientes pueden ser tratados con monoterapia antidepresiva sin precipitar manía, o si bien requieren agentes con efectos secundarios potencialmente mayores como estabilizadores del humor, litio y/o antipsicóticos atípicos.

Entre los estados relacionados con depresión se incluyen estados de humor donde los criterios diagnósticos estrictos no se cumplen; estos pueden variar desde estados mixtos plenos (desde criterios diagnósticos estrictos de manía [M] y criterios diagnósticos estrictos de depresión [D]) hasta depresión con hipomanía o únicamente algunos síntomas hipomaníacos (mD), como ya se ha mencionado. Además, otras combinaciones de manía y depresión varían desde manía plena con solo algunos síntomas depresivos (Md, a veces denominada manía "disfórica") hasta estados subsindrómicos pero inestables caracterizados por algunos síntomas tanto de manía como de depresión, pero no diagnósticos de ninguna de ellas (md) (Tabla 6-1). Todos estos estados difieren de la depresión unipolar y pertenecen al espectro bipolar; pueden requerir tratamiento con los mismos agentes utilizados para tratar el trastorno bipolar I o II, con precaución en caso de tratamiento antidepresivo. El hecho de que un paciente esté deprimido no significa que deba iniciar tratamiento antidepresivo. Los pacientes con estados mixtos de depresión y manía serían particularmente vulnerables a la inducción de activación, agitación, ciclación rápida, disformia, hipomanía, manía o conducta suicida al ser tratados con antidepresivos, y más concretamente sin el uso simultáneo de un estabilizador del humor o un antipsicótico atípico.

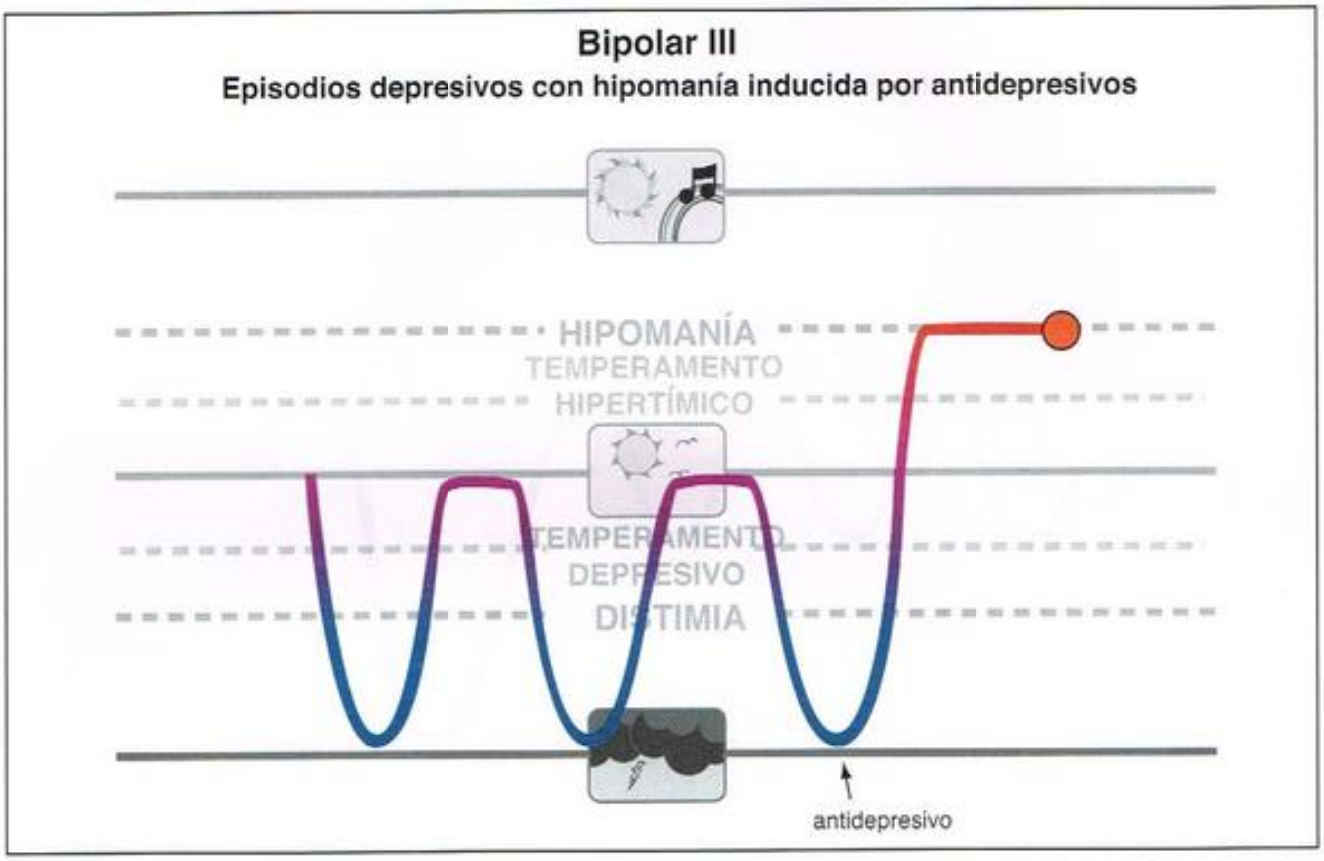



**Figura 6-16. Bipolar III.** Aunque el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, cuarta edición (DSM-IV), define (hipo)manía inducida por antidepresivos como un trastorno del humor inducido por sustancias, algunos expertos creen que los individuos que experimentan (hipo)manía inducido por sustancias en realidad están predispuestos a estos estados de humor y que, por tanto, pertenecen al espectro bipolar (bipolar III).

### Bipolar VI (6.0)

Finalmente, el trastorno bipolar VI (Figura 6-20) representa la bipolaridad en el contexto de una demencia, donde puede ser erróneamente atribuida a los síntomas conductuales de la demencia en lugar de ser reconocida como un humor comórbido y tratado con estabilizadores del humor e incluso con antipsicóticos atípicos.

Dentro del espectro bipolar pueden describirse muchos más subtipos de trastornos del humor. La conclusión más importante de esta exposición es que no todos los pacientes con depresión tienen un trastorno depresivo mayor que requiere tratamiento con monoterapia antidepresiva, y que hay otros muchos tipos de trastorno del humor dentro del espectro bipolar, aparte de los trastornos bipolares I y II.

## ¿Es posible distinguir la depresión unipolar de la depresión bipolar?

Uno de los desarrollos importantes en el campo de los trastornos del humor en los últimos años de hecho es el reconocimiento de que muchos pacientes alguna vez considerados con trastorno depresivo mayor en realidad tienen una forma de trastorno bipolar, especialmente trastorno bipolar II o una de las condiciones del espectro bipolar (Figura 6-21). Teniendo en cuenta que los pacientes sintomáticos con trastorno bipolar pasan mucho tiempo en el estado deprimido más que en el maniaco, hipomaniaco, o mixto, esto significa que muchos pacientes deprimidos en el pasado eran incorrectamente diagnosticados con depresión mayor unipolar y tratados con monoterapia antidepresiva en lugar de ser diagnosticados con un trastorno del espectro bipolar y tratados primero con litio, anticonvulsivos estabilizadores del humor, y/o antipsicóticos atípicos antes de añadir un antidepresivo, si es que se llegara a emplear alguno.

Hasta la mitad de los pacientes alguna vez considerados como con depresión unipolar ahora se consideran con un trastorno del espectro bipolar (Figura 6-21) y aunque no sean necesariamente buenos candidatos para monoterapia antidepresiva, este es a menudo el tratamiento que reciben cuando no se reconoce la naturaleza bipolar de su estado. El tratamiento antidepresivo de pa-

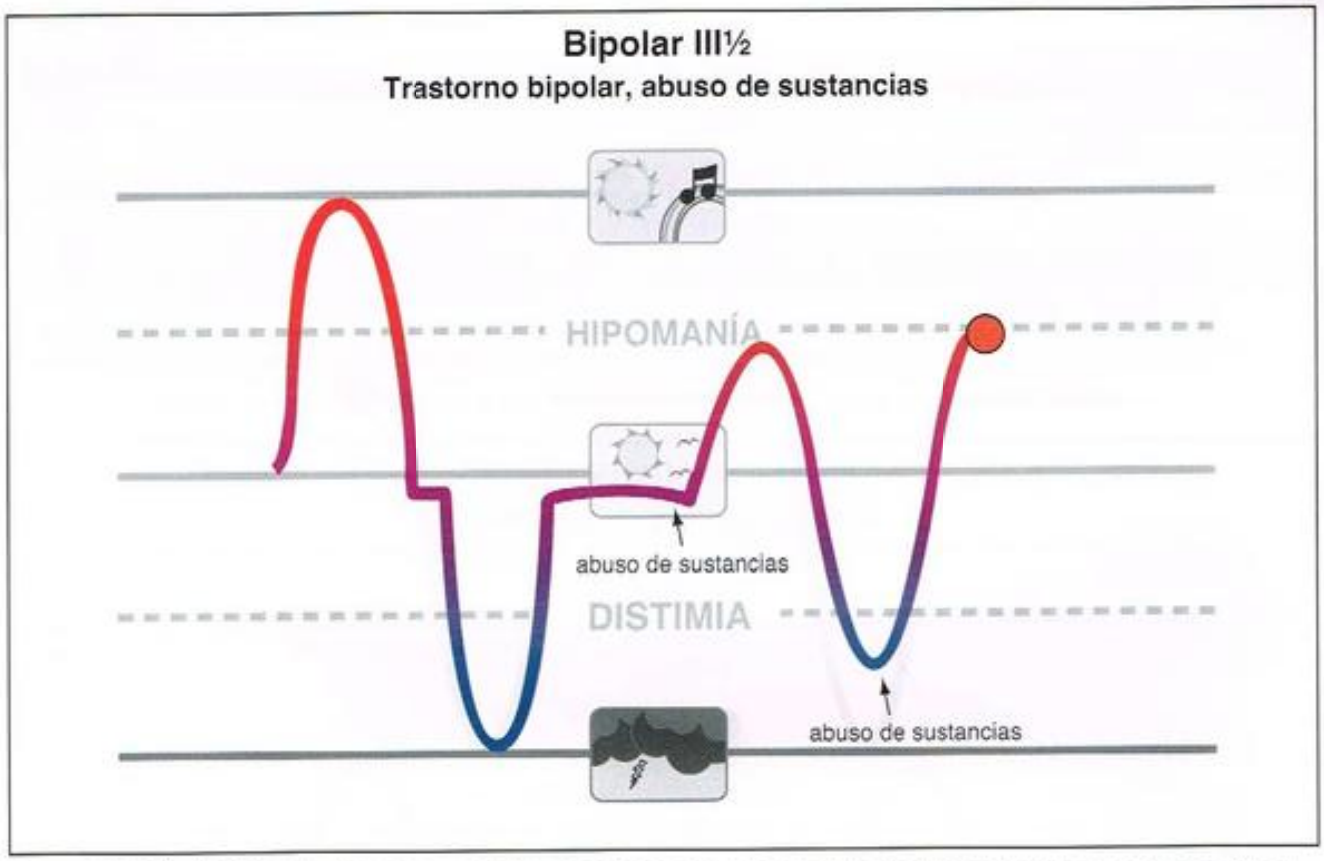



**Figura 6-17. Bipolar III½.** Bipolar III ½ (3,5) es un trastorno bipolar con abuso de sustancias, en el cual el abuso de sustancias se asocia al intento de provocar una hipomanía. Dichos pacientes deberían ser evaluados detenidamente para determinar si la (hipo)manía ha tenido lugar alguna vez en ausencia de abuso de sustancias.

cientes bipolares no reconocidos puede que no solo aumente la ciclación del humor, los estados mixtos, y la conversión a hipomanía y manía, tal como se menciona anteriormente, sino que además contribuya al aumento de la tendencia suicida en pacientes más jóvenes tratados con antidepresivos, es decir, niños y adultos por debajo de 25 años.

Así, es importante reconocer si un paciente deprimido tiene un trastorno del espectro bipolar o un trastorno depresivo mayor unipolar. Para hacerlo, en realidad, los pacientes con depresión unipolar o bipolar a menudo tienen síntomas idénticos, por lo que la obtención del perfil de la sintomatología actual es obviamente insuficiente para distinguir la depresión unipolar de la bipolar. La respuesta, en parte, puede ser planteada mediante las dos preguntas mostradas en la Tabla 6-2, concretamente, "¿Quién es tu papá?" y "¿Dónde está tu mamá?"

"¿Quién es tu papá?" puede significar "¿cuál es tu historia familiar?" dado que un familiar de primer grado con un trastorno del espectro bipolar puede dar una pista sólida de que el paciente también tiene un trastorno del espectro bipolar más que depresión unipolar. "¿Dónde está tu mamá?" puede significar "necesito conseguir ampliar tu historia a partir de alguien cercano a ti", dado que los pacientes tienden a informar por debajo de lo real en cuanto a sus síntomas maniacos y las reflexiones y observaciones de un informante externo como la madre o la esposa pueden describir la historia del paciente de un modo bastante diferente de lo que sería su propio informe, ayudando así a establecer un diagnóstico del espectro bipolar que los propios pacientes no perciben, o incluso niegan. Algunas pistas, aunque no suficientes para tener la certeza para el diagnóstico, incluso pueden proceder de síntomas actuales para sugerir una depresión del espectro bipolar, como más tiempo de sueño, sobrealimentación, ansiedad comórbida, retraso motor, labilidad, síntomas psicóticos o pensamientos suicidas (Figura 6-22). Las pistas de que la depresión podría situarse en el espectro bipolar también pueden venir del curso de una enfermedad no tratada antes de los síntomas actuales, como edad temprana de inicio, alta frecuencia de síntomas depresivos, alta proporción de tiempo con alguna enfermedad y abatimiento agudo o aparición de síntomas. La respuesta anterior a los antidepresivos que sugiere depresión bipolar puede tener múltiples fallos antidepresivos, rápida recuperación y efectos secundarios activantes como insom-

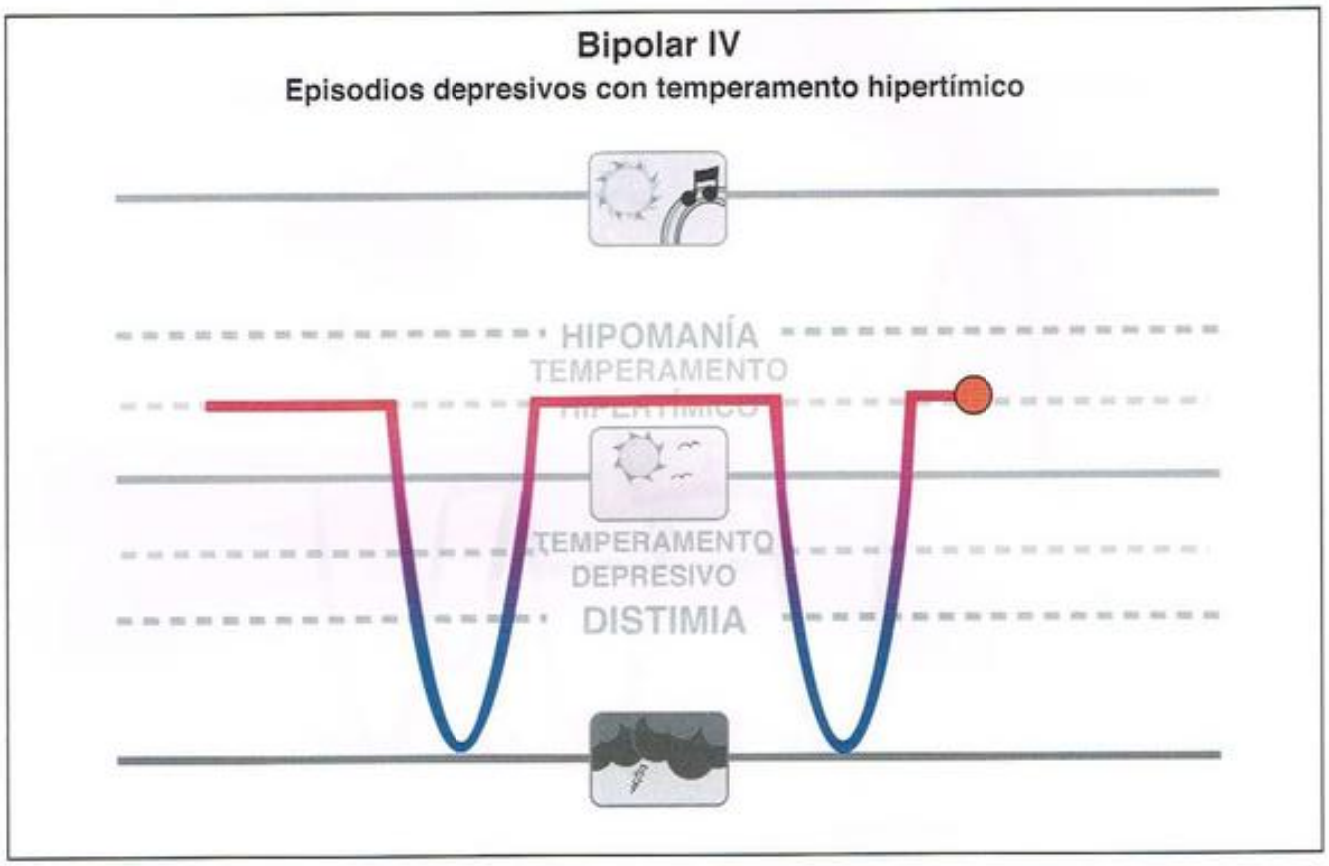



**Figura 6-18. Bipolar IV.** Bipolar IV corresponde a individuos con temperamento hipertímico estable y duradero en los que se desarrolla un episodio depresivo mayor. Los individuos con temperamento hipertímico que son tratados por episodios depresivos pueden tener un riesgo aumentado de oscilaciones del humor inducido por antidepresivos y pueden responder mejor a los estabilizadores del humor.

nio, agitación y ansiedad. Aunque ninguna de estas características puede discriminar depresión bipolar de depresión unipolar con certeza, la clave es vigilar siempre la posibilidad de que lo que parece una depresión unipolar en realidad sea una depresión del espectro bipolar cuando se investiga más detenidamente, y cuando se controla la respuesta al tratamiento.

## ¿Son progresivos los trastornos del humor?

Una de las principales preguntas sin respuesta acerca de la historia natural de las enfermedades depresivas es si son progresivas (Figuras 6-23 y 6-24). Parece que muchos más pacientes dentro de la práctica de la salud mental entran dentro del espectro bipolar y no en el unipolar, especialmente en comparación con hace algunas décadas. ¿Es esto simplemente el resultado del cambio en los criterios diagnósticos, o la depresión unipolar progresa hacia la depresión bipolar? (Figura 6-23). Un corolario de esta pregunta es si el infratratamiento generalizado de la depresión unipolar, que facilita la persistencia de síntomas residuales y las recaídas y recurrencias, conlleva primero episodios de depresión mayor más rápidamente recurrentes, después pobre recuperación interepisódica, más tarde progresión a una condición del espectro bipolar, y finalmente resistencia al tratamiento (Figura 6-23). Numerosos trastornos del humor resistentes al tratamiento tienen en la práctica psiquiátrica elementos de un trastorno del espectro bipolar que puede ser identificado, y muchos de estos pacientes requieren tratamiento con más fármacos además de los antidepresivos o con estabilizadores del humor o antipsicóticos atípicos en lugar de antidepresivos. Para pacientes ya diagnosticados con trastorno bipolar, existe un consenso similar acerca de que el trastorno puede ser progresivo, especialmente sin un tratamiento adecuado. De este modo, episodios maniacos o depresivos específicos pueden progresar a episodios mixtos y disfóricos y finalmente a ciclación rápida y resistencia al tratamiento. Existe la esperanza de que el reconocimiento y el tratamiento tanto de las depresiones unipolares como bipolares, haciendo que la remisión de todos los síntomas se prolongue durante largos períodos de tiempo, pueda prevenir la progresión a estados más graves. Esto no está comprobado, pero es

**Tabla 6-1** Estados mixtos de manía y depresión

| Descripción | Designación | Comentario |
|---|---|---|
| DSM-IV mixto | MD | Criterios plenos de diagnóstico para manía y depresión |
| Depresión con hipomanía | mD | Bipolar V |
| Depresión con algunos síntomas maniacos | mD | Bipolar NE |
| Manía con algunos síntomas depresivos | Md | Manía disfórica |
| Manía subsindrómica y depresión incompleta | md | Estado pródromo o presintomático de remisión subsindrómica |

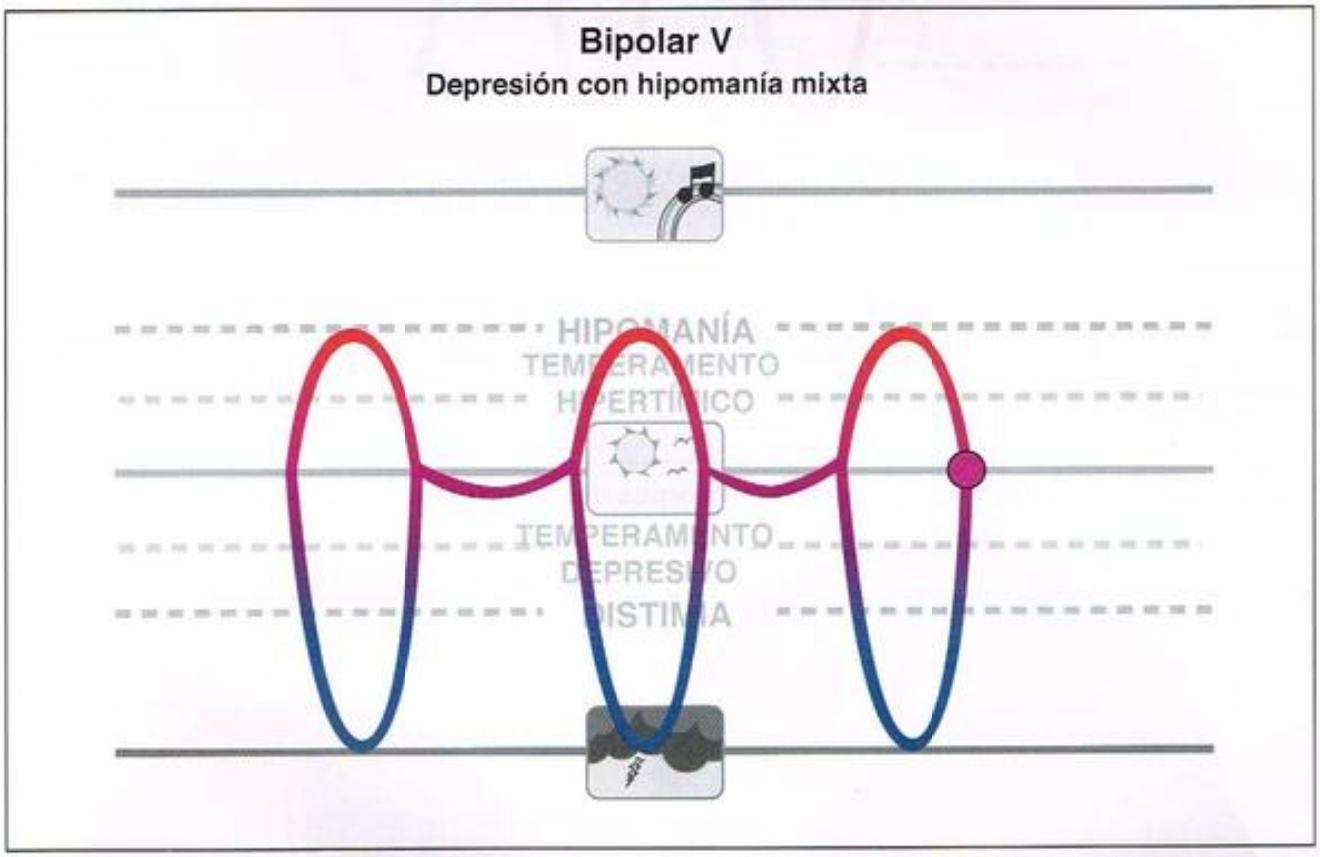



**Figura 6-19. Bipolar V.** Bipolar V se define como episodios depresivos mayores con síntomas hipomaníacos durante el episodio depresivo mayor pero sin la presencia de episodios hipomaníacos específicos. Puesto que los síntomas no cumplen criterios estrictos de manía, no se diagnosticaría a estos pacientes de fase mixta, pero sin embargo conllevan una presentación mixta y pueden requerir tratamiento estabilizador del humor en lugar de monoterapia antidepresiva.

una hipótesis principal en la actualidad. Entre tanto, los clínicos deben decidir si cometen "pecados por omisión" y son conservadores en cuanto al diagnóstico de trastorno del espectro bipolar de modo que yerren por infratratamiento, o bien si cometen "pecados por obra", sobrediagnosticando y sobretratando síntomas con la esperanza de que ello permitirá prevenir la progresión de la enfermedad.

## Neurotransmisores y circuitos en trastornos del humor

Tres neurotransmisores principales han sido implicados desde hace tiempo tanto en la fisiopatología como en el tratamiento de los trastornos del humor. Se trata de la norepinefrina (noradrenalina), la dopamina y la serotonina, y comprenden lo que a veces se denomina sistema

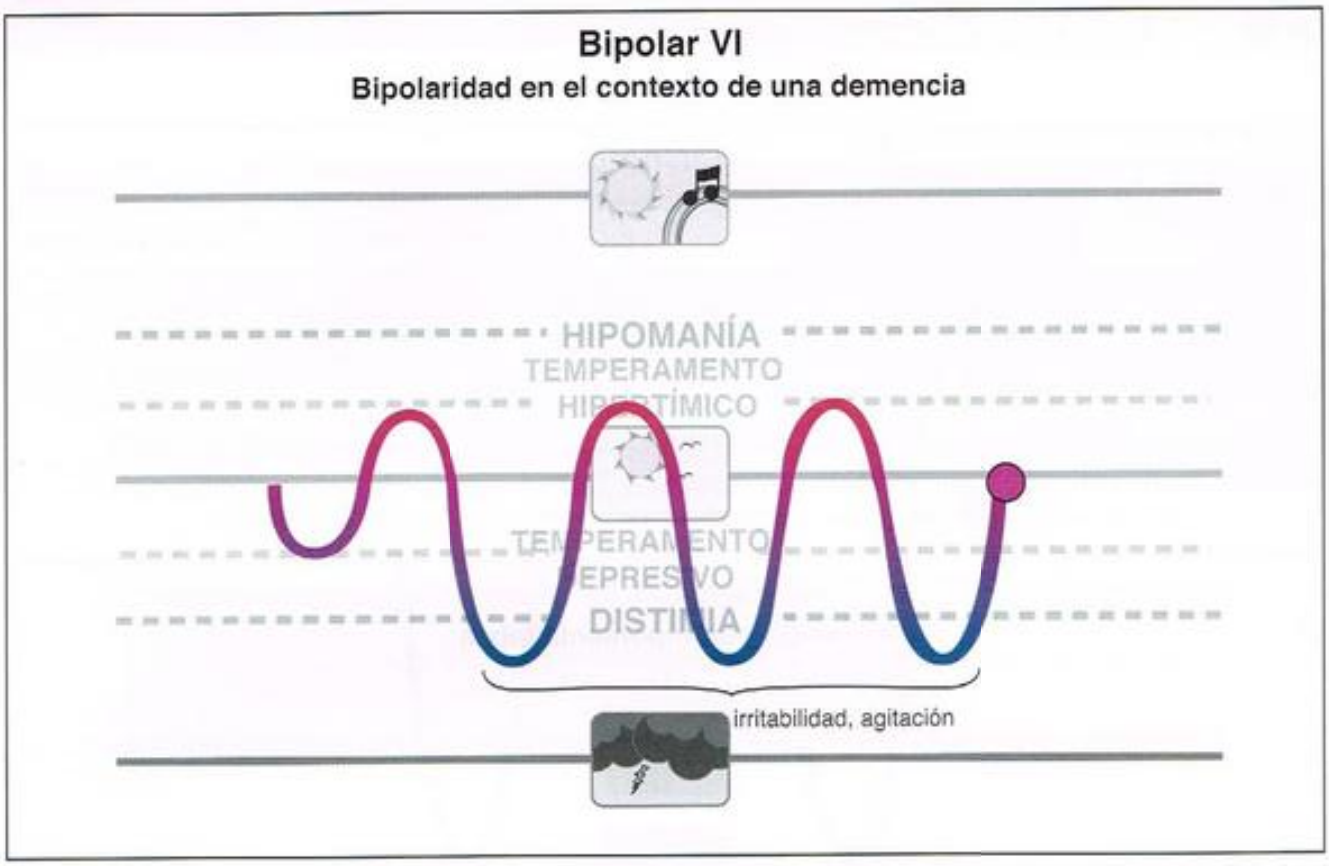



**Figura 6-20. Bipolar VI.** Otra subcategoría dentro del espectro bipolar puede ser la "bipolaridad en el contexto de una demencia", llamada bipolar VI. La inestabilidad afectiva en este caso comienza a una edad tardía, seguida de alteraciones en la atención, irritabilidad, disminución de la energía y alteración del sueño. La presentación puede parecer inicialmente atribuible a la demencia o ser considerada una depresión unipolar, pero tiende a agravarse con antidepresivos y puede responder a estabilizadores del humor.

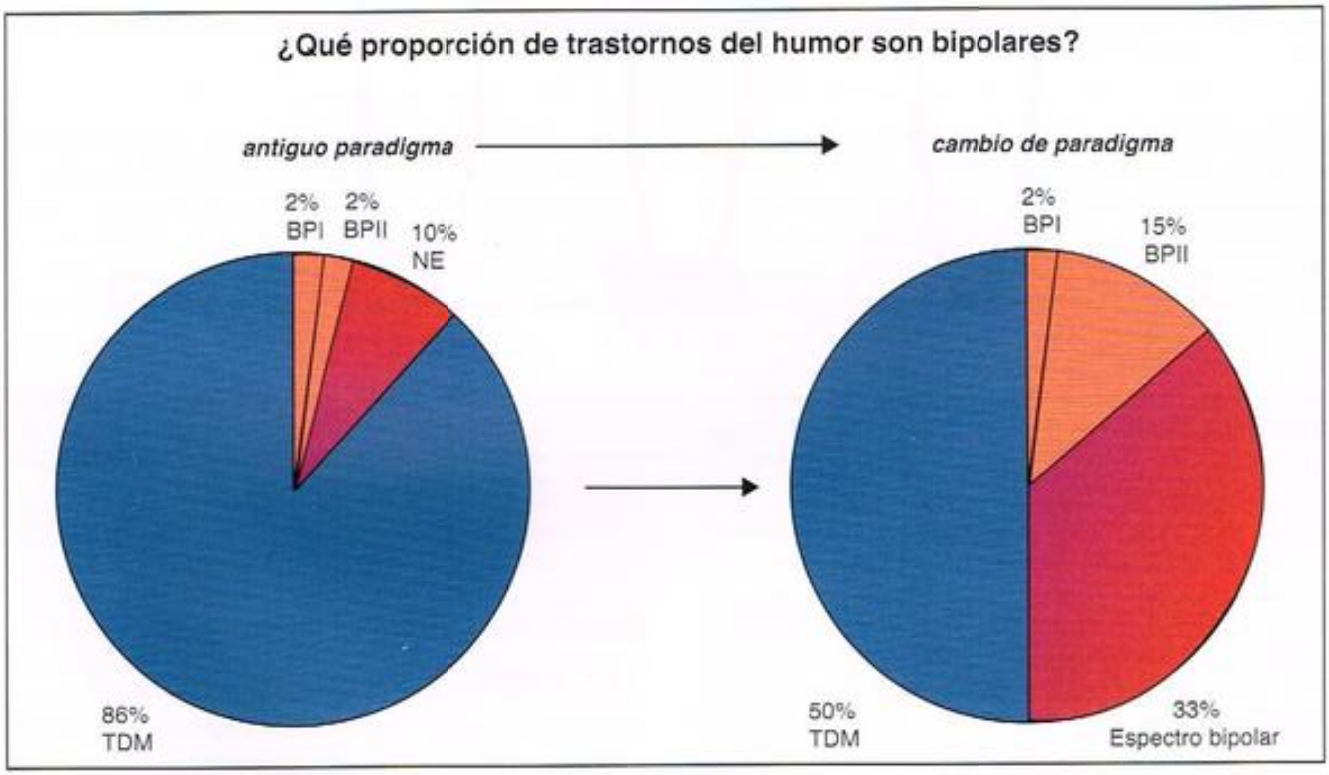



**Figura 6-21. Prevalencia de los trastornos del humor.** En los últimos años ha habido un cambio de paradigma en términos de reconocimiento y diagnóstico de pacientes con trastornos del humor. Esto es, muchos pacientes anteriormente considerados como con trastorno depresivo mayor (antiguo paradigma, a la izquierda) son reconocidos ahora como con trastorno bipolar II u otra forma de enfermedad bipolar dentro del espectro bipolar (cambio de paradigma, a la derecha).

**Tabla 6-2** ¿Es depresión unipolar o bipolar? Preguntas a plantear

| ¿Quién es tu papá? |
|---|
| ¿Cuál es tu historia familiar de: |
| • trastorno del humor?<br>• hospitalizaciones psiquiátricas?<br>• suicidio?<br>• alguien que haya tomado litio, estabilizadores del humor, antipsicóticos, antidepresivos?<br>• alguien que haya recibido TEC? |
| Estas pueden ser indicaciones de un trastorno del espectro unipolar o bipolar en familiares. |
| **¿Dónde está tu mamá?** |
| Necesito ampliar tu historia a partir de alguien cercano a ti, como tu madre o tu esposa. |
| Los pacientes pueden carecer especialmente de capacidad de reflexión sobre sus síntomas maniacos y hacer un informe no acorde con la realidad. |

de neurotransmisión monoaminérgico. Estas tres monoaminas a menudo funcionan conjuntamente. Muchos de los síntomas de los trastornos afectivos implican en teoría disfunción de varias combinaciones de estos tres sistemas. En esencia, todos los tratamientos conocidos para los trastornos del humor actúan sobre uno o más de estos tres sistemas.

El sistema dopaminérgico ha sido ampliamente expuesto en el Capítulo 4 e ilustrado en las Figuras 4-5 a 4-11. El sistema serotoninérgico ha sido ampliamente expuesto en el Capítulo 5 e ilustrado en las Figuras 5-13, 5-14, 5-25 y 5-27. Ahora se introduce tanto el sistema de norepinefrina (noradrenérgico) como algunas interacciones entre estos tres sistemas neurotransmisores monoaminérgicos.

## Neuronas noradrenérgicas

La neurona noradrenérgica utiliza la norepinefrina (noradrenalina) como neurotransmisor. La norepinefrina (NE) es sintetizada o producida a partir del precursor

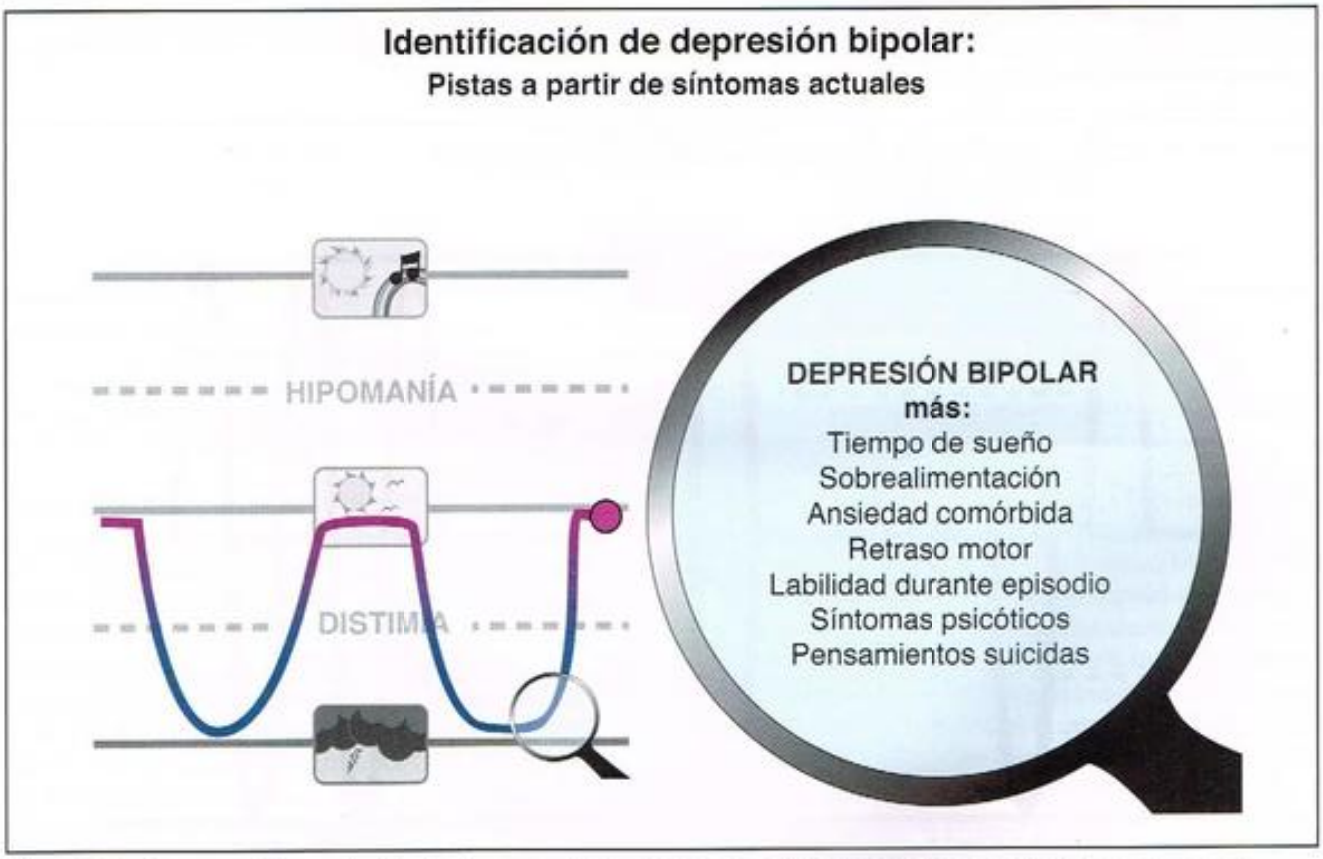



**Figura 6-22. Síntomas de depresión bipolar.** Aunque todos los síntomas de un episodio depresivo mayor pueden ocurrir tanto en depresión unipolar como bipolar, algunos síntomas pueden presentarse más a menudo en depresión bipolar *versus* unipolar, lo que aporta pistas cuando no hay certeza de diagnóstico de que el paciente tiene un trastorno del espectro bipolar. Estos síntomas incluyen un mayor tiempo de sueño, sobrealimentación, ansiedad comórbida, retraso psicomotor, labilidad durante episodios, síntomas psicótico y pensamientos suicidas.

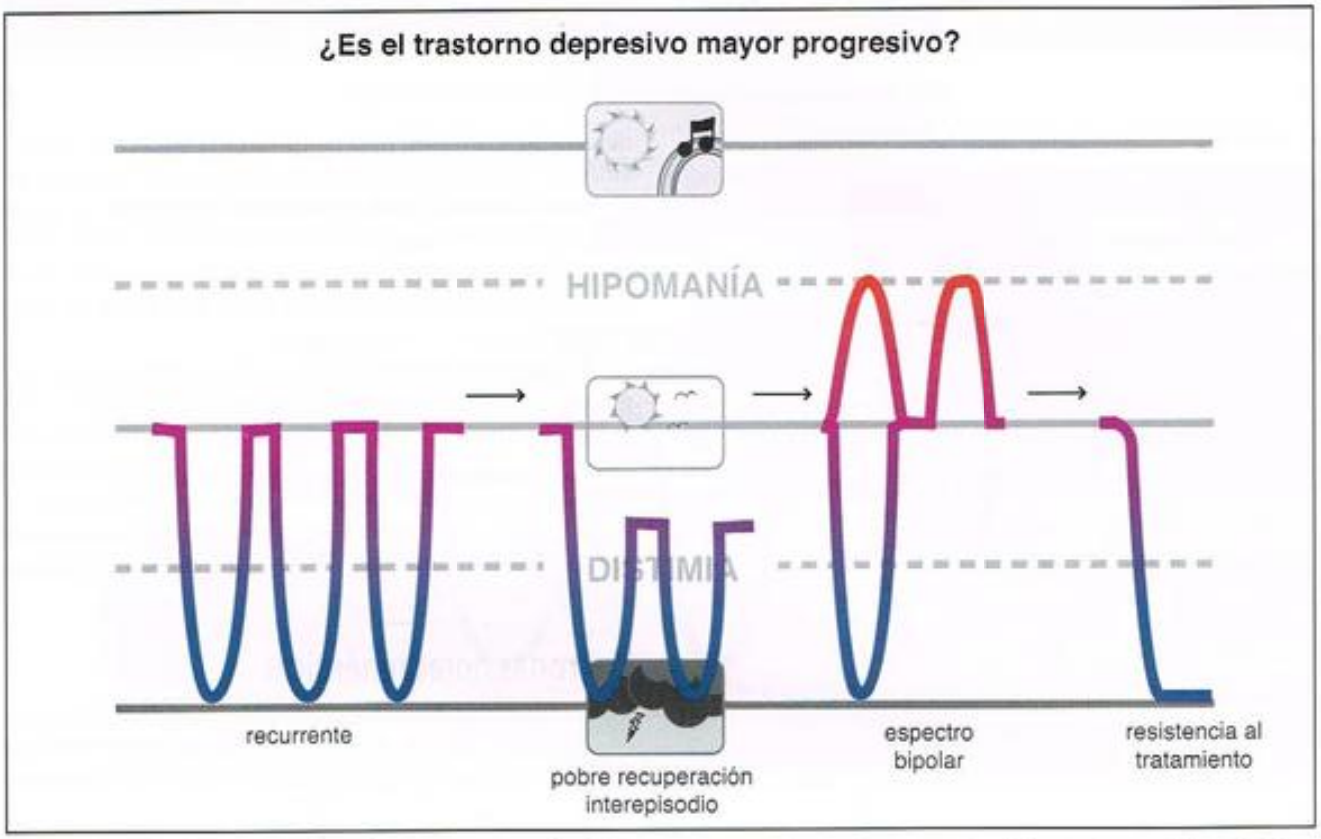



**Figura 6-23. ¿Es el trastorno depresivo mayor progresivo?** Una pregunta actualmente sin respuesta es si los trastornos del humor son progresivos. ¿Conlleva el infratratamiento de la depresión unipolar, en la que persisten síntomas residuales y tienen lugar recaídas, un progresivo empeoramiento de la enfermedad, con recaídas más frecuentes, y pobre recuperación interepisódica? ¿Y puede esto progresar a una condición del espectro bipolar, y finalmente a una resistencia al tratamiento?

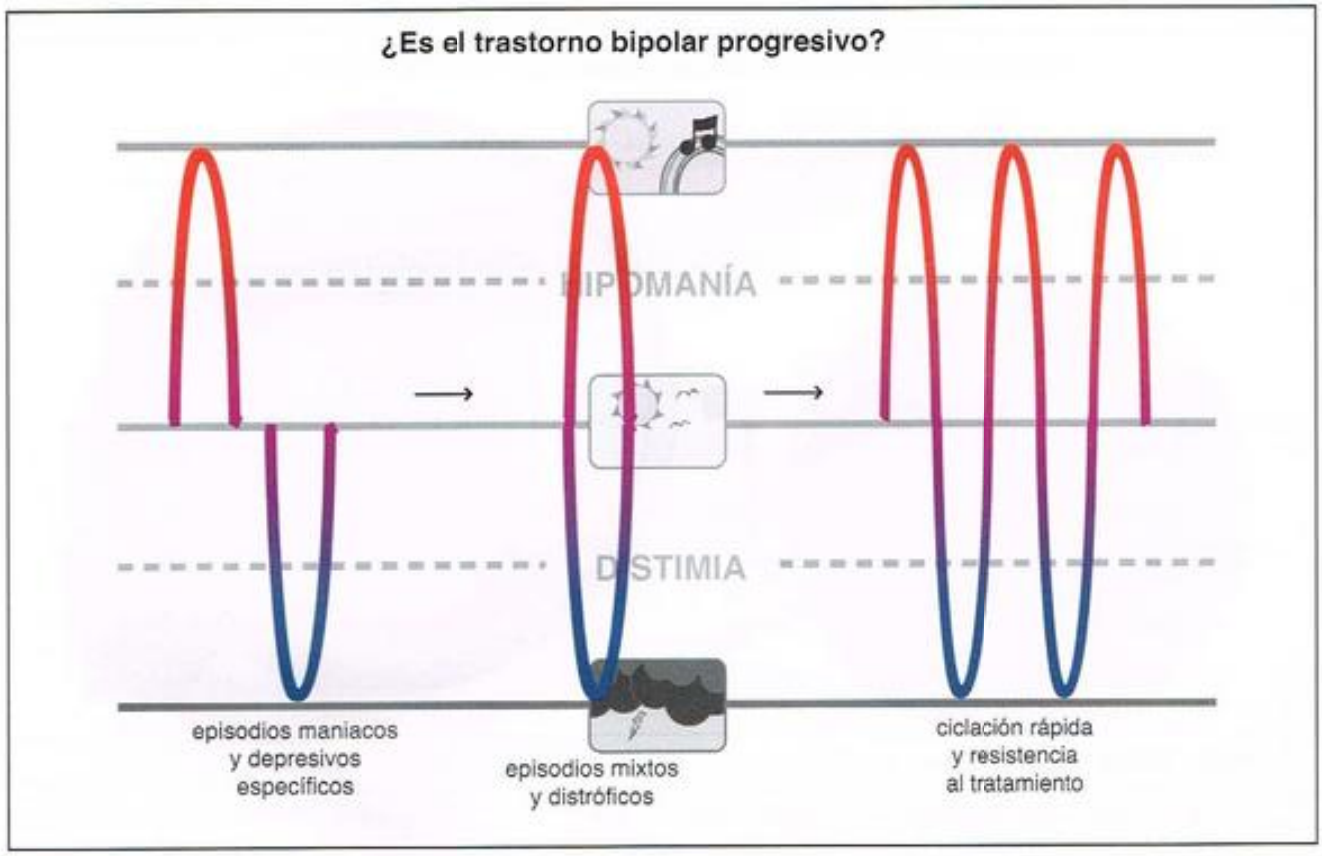



**Figura 6-24. ¿Es el trastorno bipolar progresivo?** Existe cierto consenso en cuanto a que el infratratamiento de los episodios maniacos y depresivos específicos puede progresar a episodios mixtos y disfóricos y finalmente a ciclación rápida y resistencia al tratamiento.

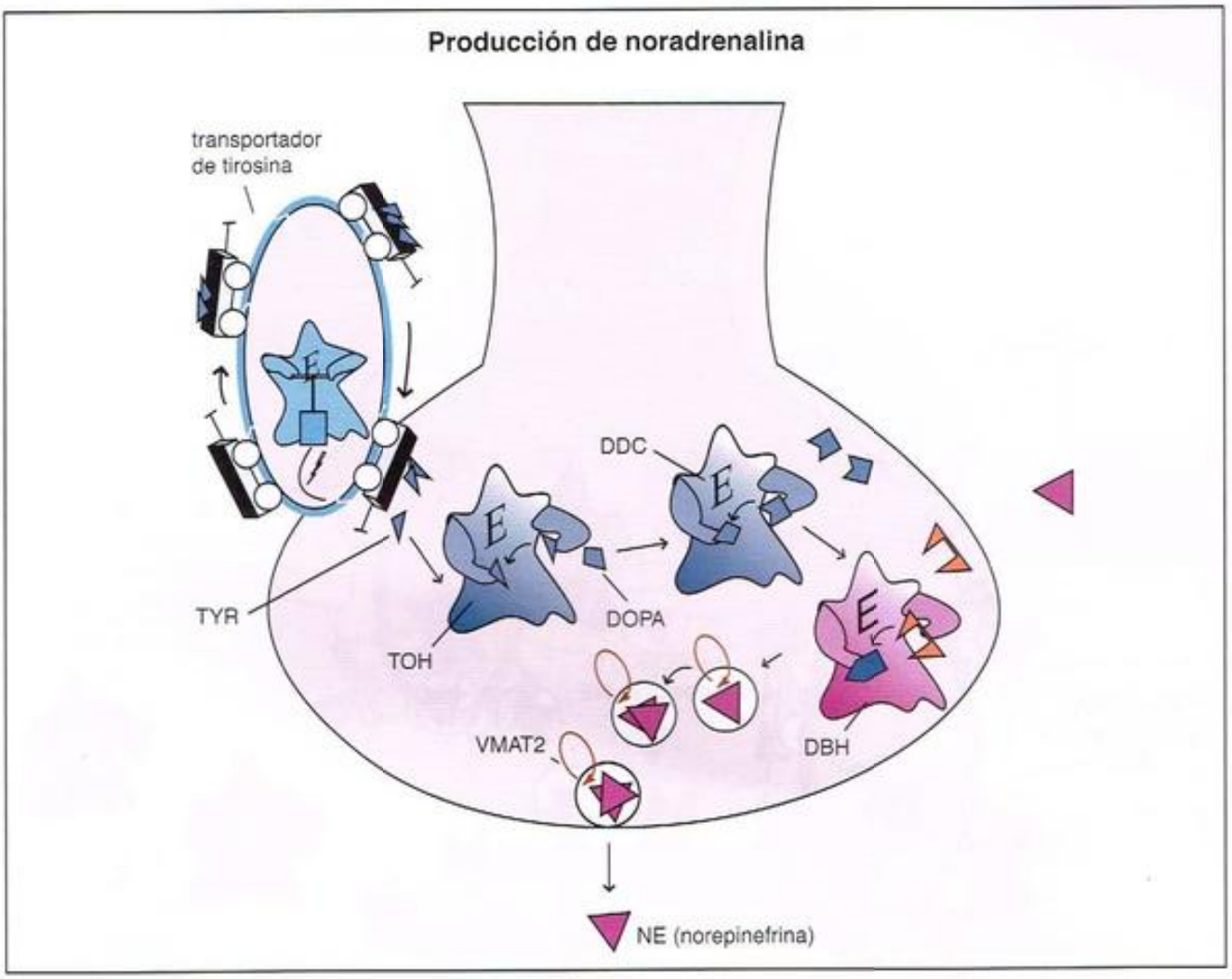



**Figura 6-25. Producción de norepinefrina.** La tirosina (TYR), un precursor de la norepinefrina (NE), es introducida en los terminales nerviosos NE por un transportador de tirosina y convertida en DOPA por la enzima tirosina hidroxilasa (TOH). La DOPA es convertida entonces en dopamina (DA) por la enzima DOPA decarboxilasa (DDC). Finalmente, la DA es transformada en NE por la dopamina beta hidroxilasa (DBH). Después de la síntesis, la NE es almacenada en vesículas sinápticas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), donde permanece hasta su liberación en la sinapsis durante la neurotransmisión.

aminoácido tirosina, que es transportado desde la sangre al sistema nervioso mediante una bomba de transporte activo (Figura 6-25). Una vez dentro de la neurona, intervienen sobre la tirosina una secuencia de tres enzimas, la primera de las cuales es la tirosina hidroxilasa (TOH), que es la enzima limitadora de la velocidad de la reacción y también la más importante en la regulación de la síntesis de NE. La tirosina hidroxilasa convierte al aminoácido tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA). Después, actúa la segunda enzima, la dopa descarboxilasa (DDC), que convierte la DOPA en dopamina (DA). La DA es por sí misma un neurotransmisor en neuronas dopaminérgicas, tal y como se describe en el capítulo 4 y se ilustra en la Figura 4-5. Sin embargo, en las neuronas NE la DA es solo un precursor de la NE. De hecho, la tercera y última enzima sintetizadora de NE, la dopamina beta hidroxilasa (DBH), convierte la DA en NE. La NE es entonces almacenada en paquetes sinápticos llamados vesículas hasta que es liberada por un impulso nervioso (Figura 6-25).

Dos enzimas metabolizadoras principales actúan sobre la NE para transformarla en metabolitos inactivos. La primera es la monoaminooxidasa (MAO) A o B, que se localiza en las mitocondrias de las neuronas presinápticas y en otras zonas (Figura 6-26). La segunda es la catecol-*O*-metil-transferasa (COMT), la cual se cree que se localiza principalmente fuera del terminal nervioso presináptico (Figura 6-26).

La acción de la NE puede finalizar no solo mediante enzimas que la destruyan, sino también por medio de una bomba de transporte de NE, que impide que la NE actúe en la sinapsis aunque sin destruirla (Figura 6-27). De hecho, esta NE desactivada puede volver a ser almacenada para ser utilizada de nuevo en un posterior im-

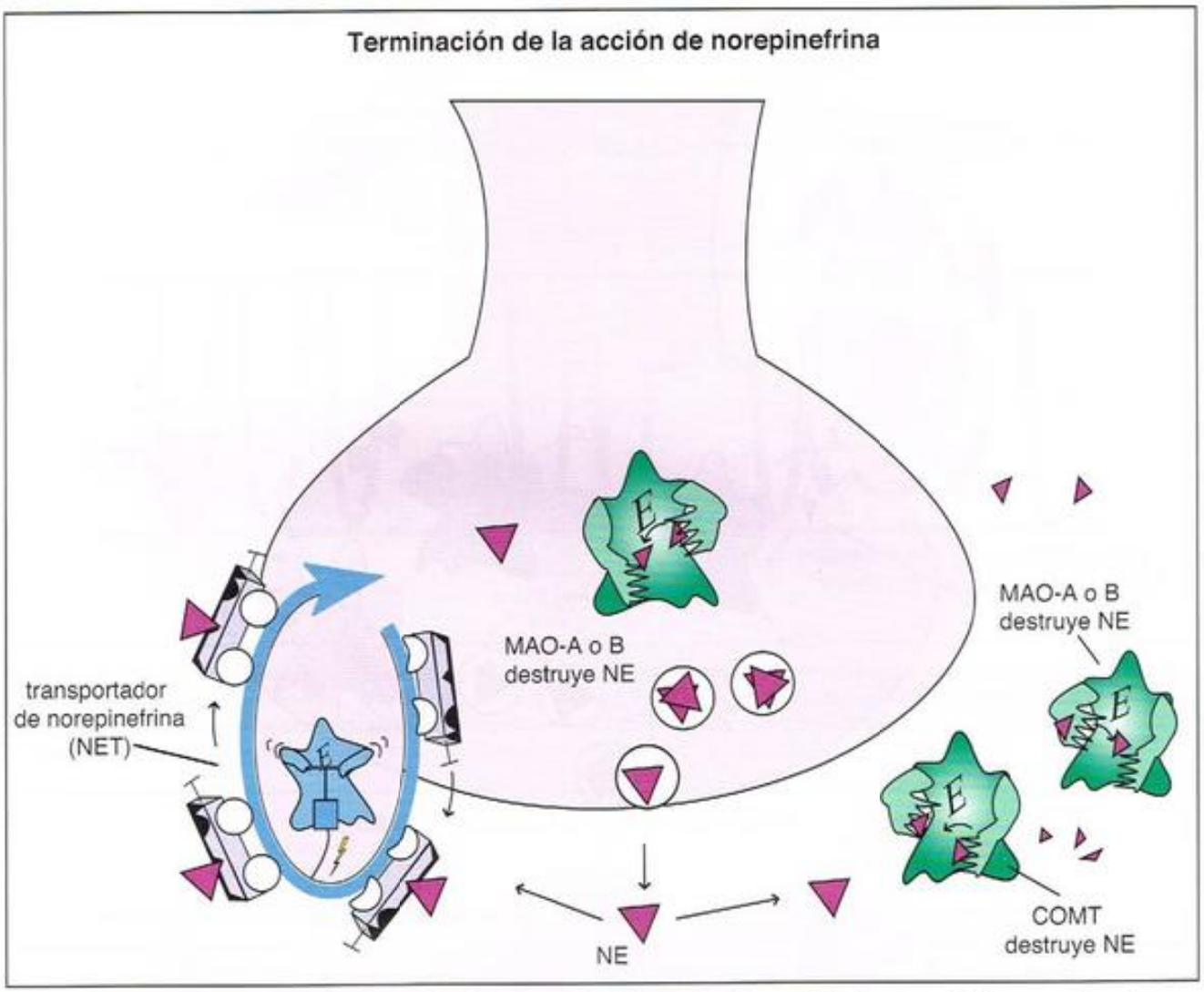



**Figura 6-26. Terminación de la acción de norepinefrina.** La acción de la norepinefrina puede finalizar por múltiples mecanismos. La dopamina puede ser transportada fuera de la hendidura sináptica y volver a la neurona presináptica a través del transportador de norepinefrina (NET), donde puede ser almacenada de nuevo para acciones futuras. De forma alternativa, la norepinefrina puede ser destruida extracelularmente por la enzima catecol-*O*-metil-transferasa (COMT). Otras enzimas que destruyen la norepinefrina son la monoaminooxidasa A (MAO-A) y monoaminooxidasa B (MAO-B), que están presentes en las mitocondrias dentro de la neurona presináptica y en otras células, incluidas neuronas y células gliales.

pulso nervioso. La bomba de transporte que acaba con la acción sináptica de la NE se denomina en algunas ocasiones "transportador NE" o "NET", y en otras, "bomba de recaptación de NE". Esta bomba de recaptación de la NE se localiza en el terminal nervioso presináptico noradrenérgico como parte de la maquinaria presináptica de la neurona, donde actúa como una aspiradora que se lleva la NE fuera de la sinapsis, lejos de los receptores sinápticos, e interrumpe sus acciones sinápticas. Una vez dentro del terminal nervioso presináptico, la NE puede o bien ser almacenada de nuevo para una reutilización posterior cuando llegue otro impulso nervioso, o bien ser destruida mediante enzimas metabolizadoras de NE (Figura 6-26).

La neurona noradrenérgica es regulada por múltiples receptores de NE (Figura 6-27). El transportador de norepinefrina o NET es un tipo de receptor, como el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), que transporta NE en el citoplasma de la neurona presináptica hasta las vesículas de almacenamiento (Figura 6-27). Los receptores NE se clasifican como $\alpha_1$ o $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$, o $\alpha_{2C}$, o como $\beta_1$, $\beta_2$, o $\beta_3$. Todos pueden ser postsinápticos, pero únicamente los receptores $\alpha_2$ pueden actuar como autorreceptores presinápticos (Figuras 6-27 a 6-29). Los receptores postsinápticos transforman su ocupación mediante norepinefrina en los receptores $\alpha_1$, $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$, $\alpha_{2C}$, $\beta_1$, $\beta_2$, o $\beta_3$ en funciones fisiológicas, y finalmente en

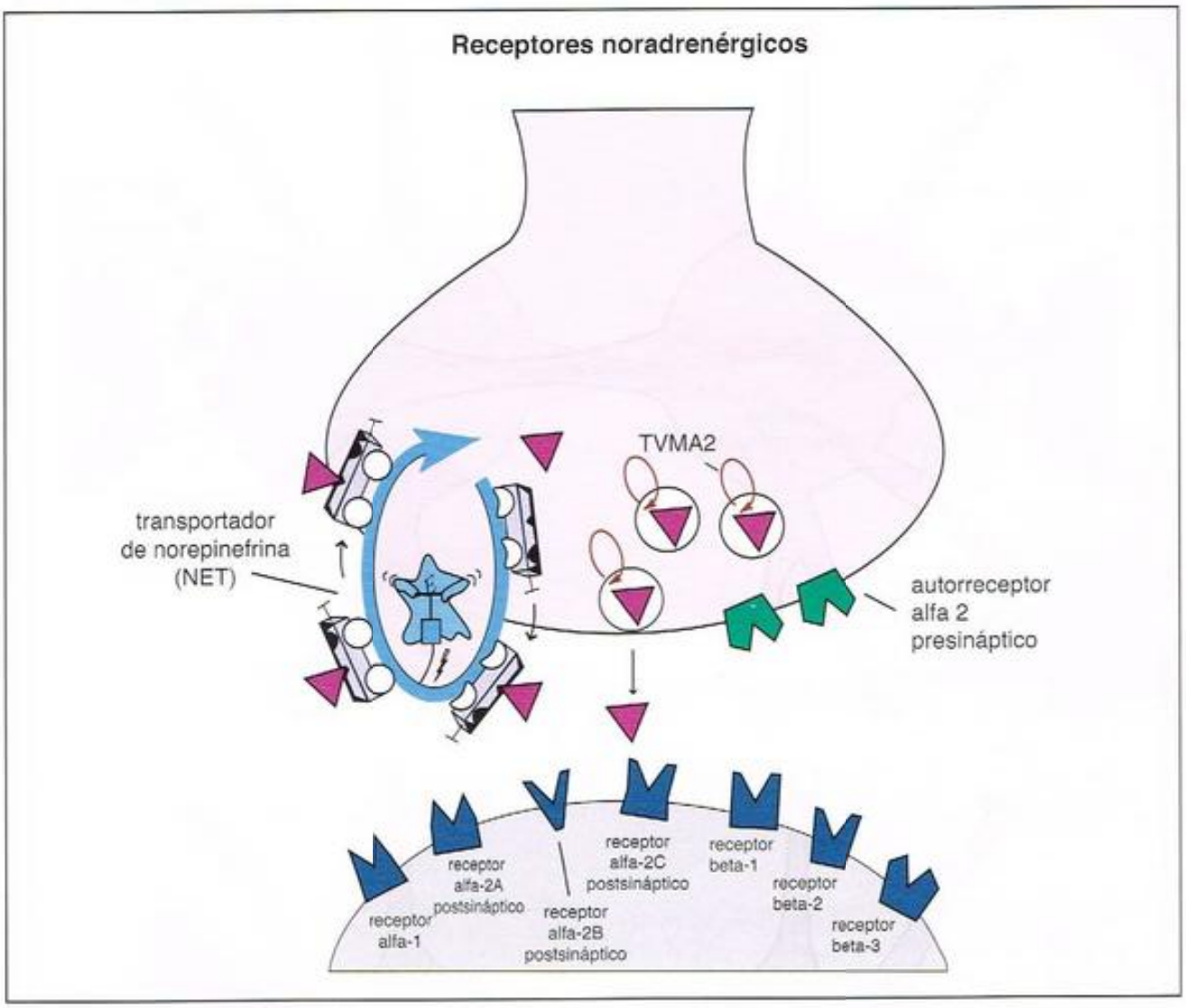



**Figura 6-27. Receptores noradrenérgicos.** Aquí se muestran los receptores de la norepinefrina que regulan su neurotransmisión. El transportador de norepinefrina (NET) se localiza presinápticamente y es responsable de retirar el exceso de norepinefrina de la sinapsis. El transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) introduce la norepinefrina en las vesículas sinápticas y la almacena para futuras neurotransmisiones. Existe también un autorreceptor $\alpha_2$ presináptico, que regula la liberación de norepinefrina desde la neurona presináptica. Además, existen varios receptores postsinápticos. Estos incluyen los receptores $\alpha_1$, $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$, $\alpha_{2C}$, $\beta_1$, $\beta_2$ y $\beta_3$.

cambios en la transducción de señal y en la expresión génica en la neurona postsináptica (Figura 6-27).

Los receptores presinápticos $\alpha_2$ regulan la liberación de noradrenalina, de manera que son llamados *autorreceptores* (Figuras 6-27 y 6-28). Los autorreceptores $\alpha_2$ presinápticos se localizan tanto en el terminal axónico (es decir, receptores $\alpha_2$ terminales: Figuras 6-27 y 6-28) como en el cuerpo celular (soma) y cerca de las dendritas; de este modo, estos segundos receptores $\alpha_2$ presinápticos se denominan receptores $\alpha_2$ *somatodendríticos* (Figura 6-29). Los receptores $\alpha_2$ presinápticos son importantes porque tanto los receptores $\alpha_2$ terminales como los somatodendríticos son autorreceptores. Es decir, cuando los receptores $\alpha_2$ presinápticos reconocen la NE, interrumpen su liberación (Figuras 6-27 y 2-28). Así, los autorreceptores $\alpha_2$ presinápticos actúan como un freno de la neurona noradrenérgica, causando también lo que se conoce como señal reguladora de retroalimentación negativa. La estimulación de este receptor (es decir, "pisar el freno") interrumpe la activación neuronal. Esto probablemente ocurre fisiológicamente para impedir una sobreestimulación de la neurona noradrenérgica, ya que puede detenerse ella misma una vez que la tasa de activación es demasiado alta y el autorreceptor ha sido estimulado. Conviene resaltar que los fármacos pueden no solo imitar el funcionamiento natural de la neurona noradrenérgica

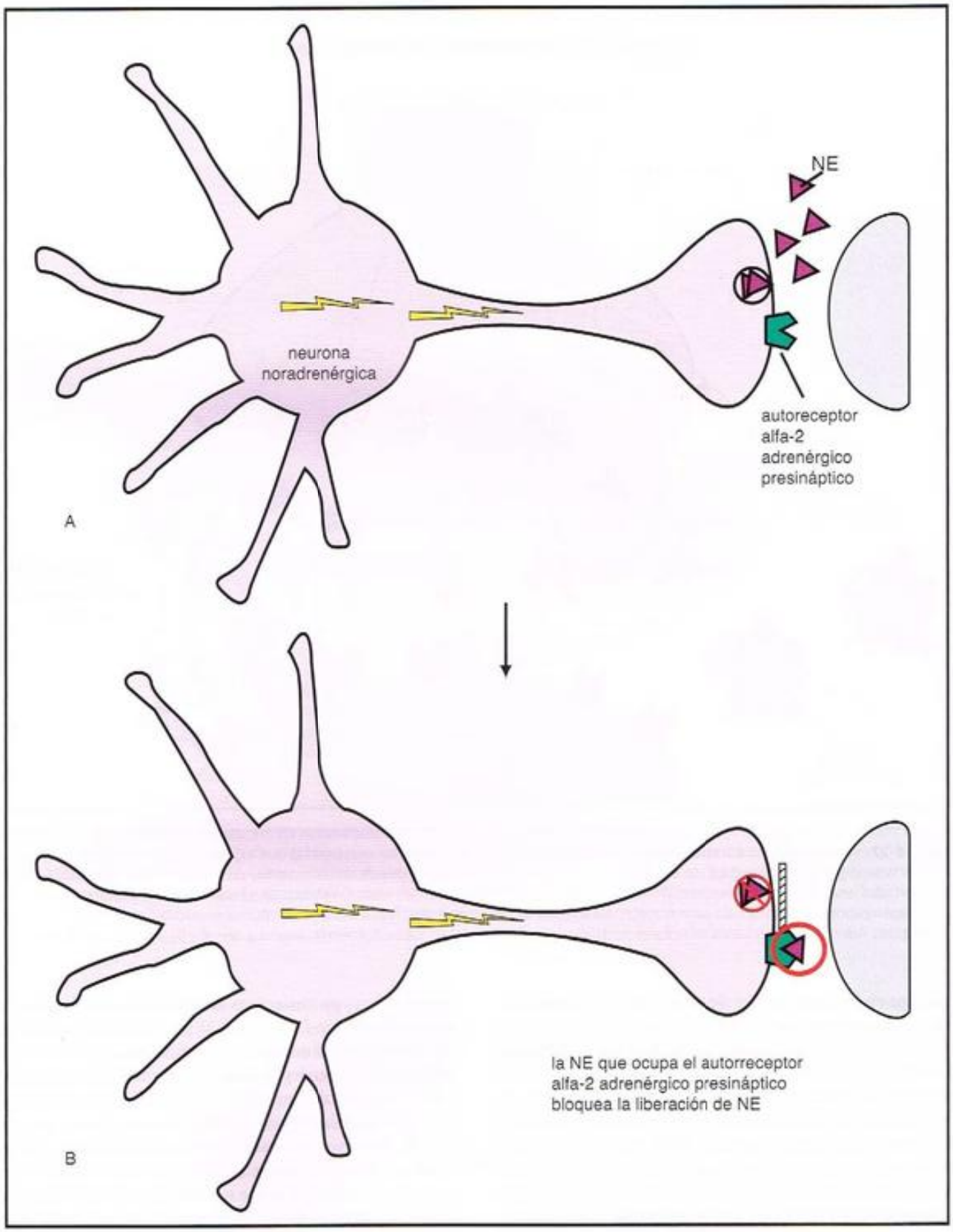



**Figura 6-28. Receptores $\alpha_2$ en el terminal axónico.** Aquí se muestran los autorreceptores $\alpha_2$-adrenérgicos presinápticos localizados en el terminal axónico de la neurona noradrenérgica. Estos autorreceptores son como "porteros" para la noradrenalina. Es decir, cuando no están ocupados por noradrenalina, están abiertos, permitiendo la liberación de noradrenalina (A). Sin embargo, cuando la noradrenalina se acopla a los receptores porteros, cierran la entrada molecular y evitan que la noradrenalina sea liberada (B).

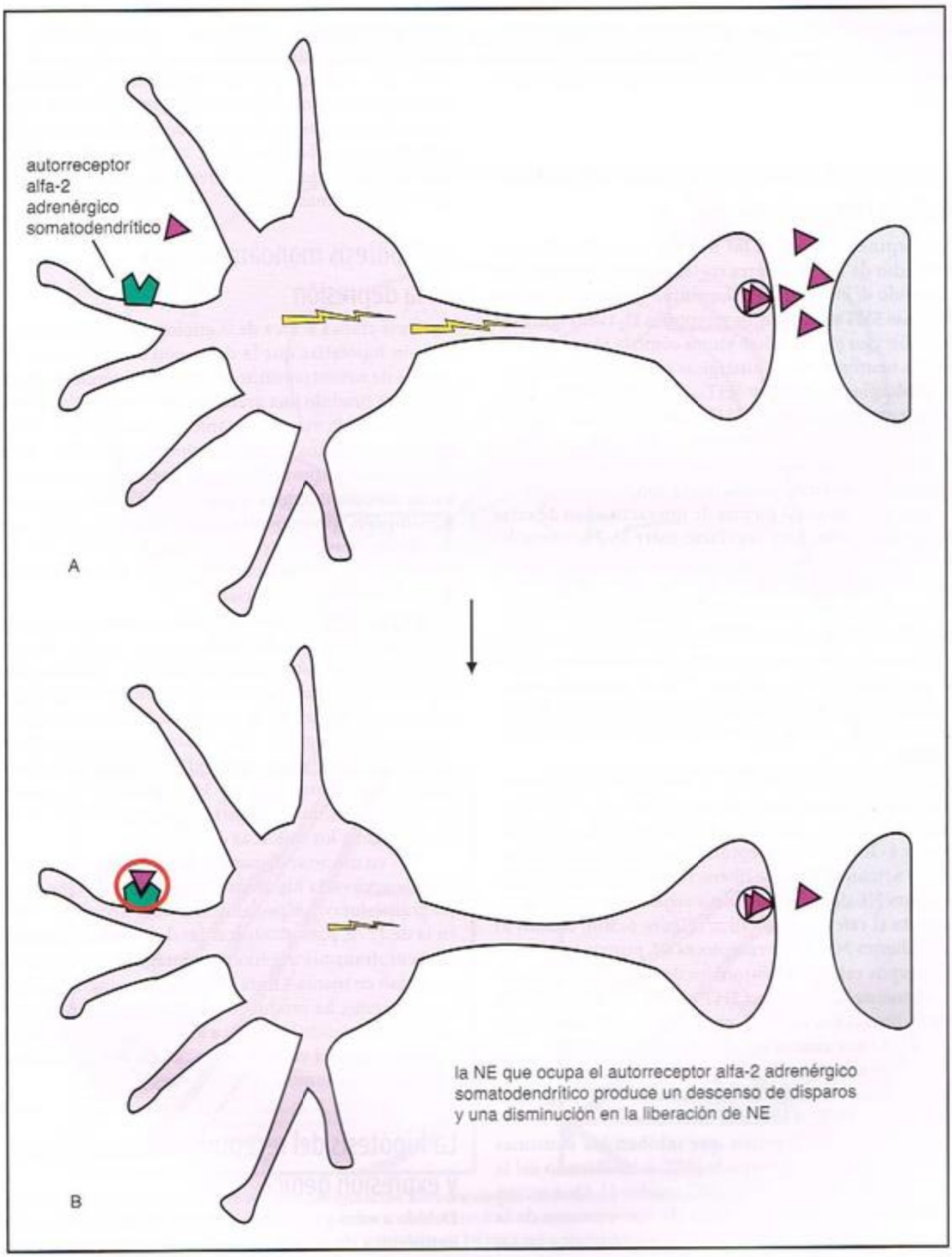



**Figura 6-29. Receptores $\alpha_2$ somatodendríticos.** Los autorreceptores $\alpha_2$-adrenérgicos presinápticos se localizan también en el área somatodendrítica de la neurona noradrenérgica, como se muestra aquí. Cuando la norepinefrina se une a estos receptores $\alpha_2$, corta el impulso neuronal en la neurona noxadrenérgica (ver la pérdida de disparos en la neurona en la figura de más abajo), y esto detiene la liberación de norepinefrina.

estimulando el receptor $\alpha_2$ presináptico, sino que los fármacos antagonistas de este mismo receptor tendrán el efecto de cortar el cable del freno y aumentar la liberación de NE.

## Interacciones monoaminérgicas: regulación NE de la liberación de 5HT

La norepinefrina regula las neuronas noradrenérgicas por medio de los receptores $\alpha_2$ (Figuras 6-28 y 6-29); en el capítulo 4, vimos que la dopamina también regula las neuronas 5HT mediante los receptores $D_2$ (ver Figuras 4-8 a 4-10); y en el Capítulo 5 vimos cómo la serotonina regula las neuronas serotoninérgicas mediante los receptores presinápticos $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B/D}$ (Figuras 5-25 y 5-27) y mediante los receptores $5HT_3$ (ilustrado en el Capítulo 7) y los receptores postsinápticos $5HT_7$ (Figuras 5-60A a 5-60C). Obviamente, cada una de las tres momoaminas es capaz de regular su propia liberación.

Hay otras muchas formas de interactuación de estas tres monoaminas para regularse entre sí. Por ejemplo, en el Capítulo 5 vimos que la serotonina regula la liberación de dopamina vía receptores $5HT_{1A}$ (Figuras 5-15C y 5-16C), receptores $5HT_{2A}$ (Figuras 5-15A y 5-16A y 5-17) y receptores $5HT_{2C}$ (Figura 5-52); también mostramos que la serotonina regula la liberación de NE vía receptores $5HT_{2C}$ (Figura 5-52A) y mencionamos que la serotonina regula la dopamina y la NE vía los receptores $5HT_3$, ilustrado en el Capítulo 7 sobre antidepresivos.

Ahora mostramos cómo la NE regula las neuronas 5HT de forma recíproca vía receptores $\alpha_1$ y $\alpha_2$ (Figuras 6-30A a 6-30C): los receptores $\alpha_1$ son el acelerador (Figura 6-30B), y los receptores $\alpha_2$ son el freno (Figura 6-30C) actuando sobre la liberación de 5HT. Es decir, las neuronas NE del *locus coeruleus* viajan una corta distancia hasta el rafe mesencefálico (Figura 6-30B, cuadro 2) y allí liberan NE sobre receptores α1 postsinápticos en los cuerpos celulares neuronales de 5HT. Esto estimula directamente las neuronas 5HT y actúa como acelerador para la liberación de 5HT, provocando la liberación de 5HT desde sus axones aguas abajo (Figura 6-30B, cuadro 1). Las neuronas de norepinefrina también inervan los terminales axónicos de las neuronas 5HT (Figura 6-30C). Aquí, la NE es liberada directamente sobre los receptores $\alpha_2$ postsinápticos que inhiben las neuronas 5HT, actuando como freno de 5HT, e inhibiendo así la liberación de 5HT (Figura 6-30C, cuadro 1). Qué acción de la NE predomine dependerá de qué extremo de la neurona 5HT reciba más entrada noradrenérgica en un momento dado.

Hay muchas áreas cerebrales donde las proyecciones 5HT, NE y DA se solapan, creando oportunidades para las interacciones de monoamina a través del cerebro y en muchos subtipos diferentes de receptores (Figuras 6-31 a 6-33). Hay muchas vías interreguladoras e interacciones de receptores conocidas entre los tres sistemas neurotransmisores monoaminérgicos de modo que puedan influir los unos sobre los otros y cambiar la liberación no solo de sus propios neurotransmisores, sino también de otras monoaminas.

## La hipótesis monoaminérgica de la depresión

La teoría clásica acerca de la etiología biológica de la depresión hipotetiza que la depresión se debe a una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos. Inicialmente, se produjo una gran discusión acerca de si existía una deficiencia más importante de norepinefrina (NE) o bien de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5HT), y la dopamina fue relativamente dejada de lado. Actualmente, la teoría monoaminérgica sugiere que el sistema de neurotransmisión trimonoaminérgico en su conjunto puede ser disfuncional en varios circuitos cerebrales, con diferentes neurotransmisores implicados dependiendo del perfil sintomático del paciente.

La conceptualización original era bastante simplista y basada en observaciones acerca de que ciertos fármacos que disminuían estos neurotransmisores podían inducir depresión, y además, que todos los antidepresivos eficaces actuaban estimulando uno o más de los neurotransmisores monoaminérgicos. Así, la idea era que en ocasiones disminuía la cantidad "normal" de neurotransmisores monoaminérgicos (Figura 6-34A) quizá por un proceso patológico desconocido, estrés o drogas (Figura 6-34B) dando lugar a los síntomas de depresión.

Hoy en día no se dispone todavía de evidencias directas que apoyen la hipótesis monoaminérgica. Se realizó un gran esfuerzo, especialmente en la década de 1960 y en la de 1970, para identificar las deficiencias teóricas de los neurotransmisores monoaminérgicos en depresión y su exceso en manía. Hasta la fecha este esfuerzo, desafortunadamente, ha producido resultados mixtos y a veces confusos, abriendo la puerta a la investigación de mejores explicaciones del vínculo potencial entre monoaminas y trastornos del humor.

## La hipótesis del receptor monoaminérgico y expresión génica

Debido a estas y otras dificultades con la hipótesis monoaminérgica de la depresión, la atención de las hipótesis acerca de la etiología de la depresión se ha trasladado desde los propios neurotransmisores monoaminérgicos hacia sus receptores y los posteriores eventos moleculares que estos

**Los receptores Alfa1 del rafe y receptores Alfa 2 corticales median la regulación noradrenérgica de liberación de 5HT**

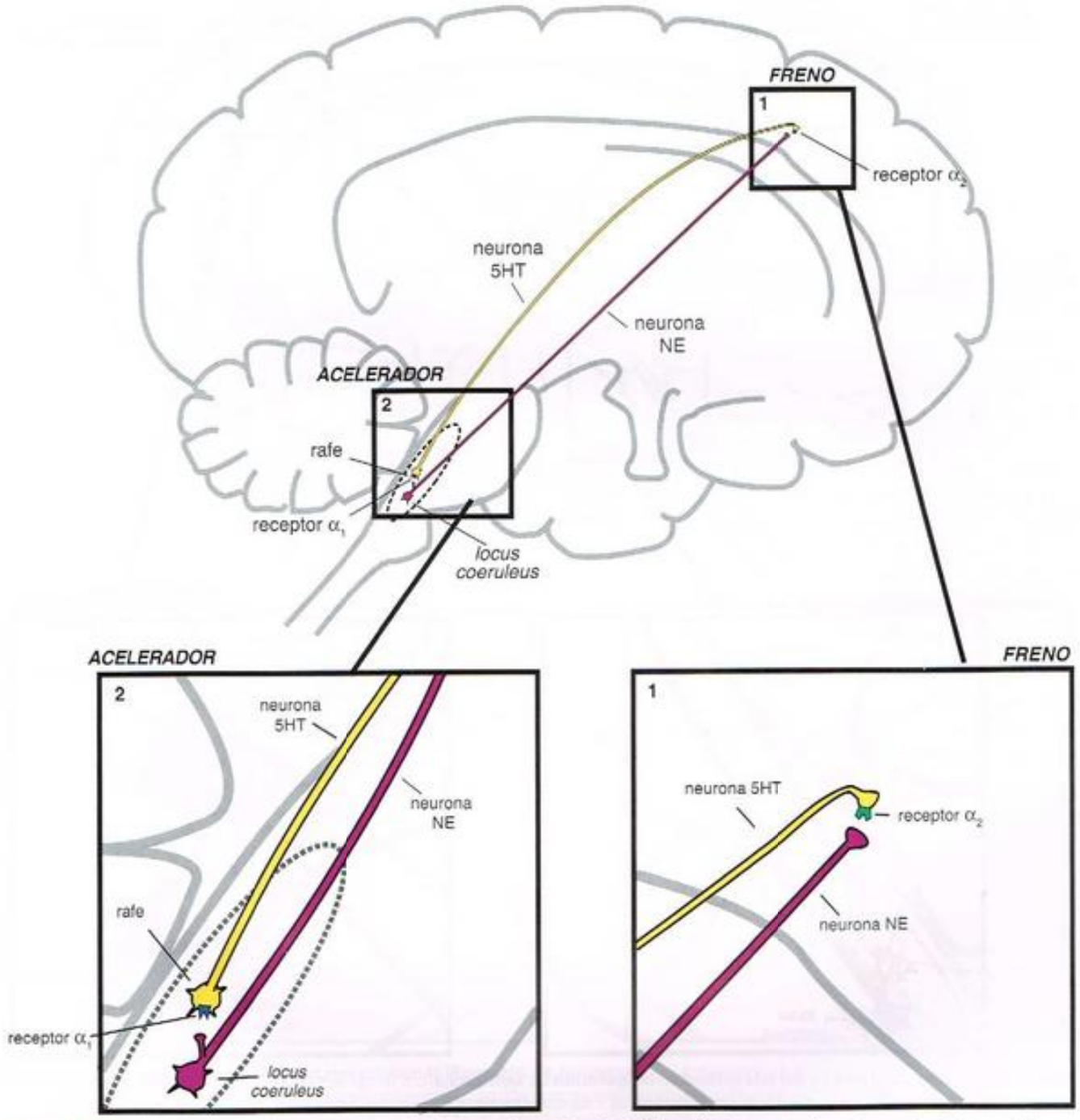



**Figura 6-30A. Los receptores alfa median la regulación noradrenérgica de la liberación de serotonina.** La norepinefrina regula la liberación de serotonina. Lo hace actuando como un freno de la liberación de serotonina en los receptores $\alpha_2$ corticales de los terminales axónicos (1) y como un acelerador de la liberación de serotonina en los receptores $\alpha_1$ del área somatodendrítica (2).

## Los receptores Alfa1 del rafe estimulan la liberación de serotonina

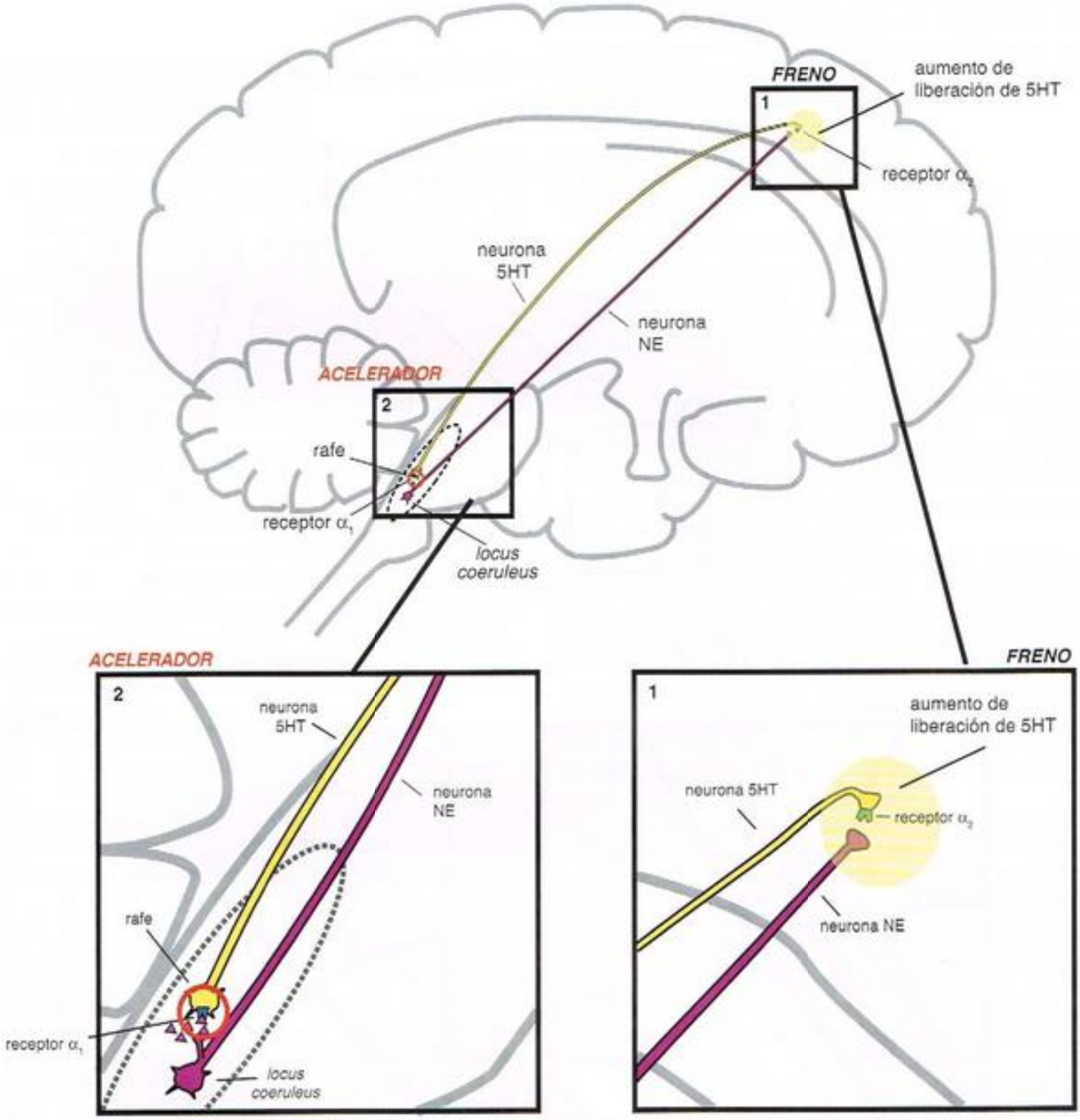



**Figura 6-30B. Los receptores $\alpha_1$ del rafe estimulan la liberación de serotonina.** Los receptores $\alpha_1$-adrenérgicos se sitúan en las regiones somatodendríticas de las neuronas serotoninérgicas. Cuando estos receptores están desocupados por la norepinefrina, algo de serotonina es liberado desde la neurona de serotonina. Sin embargo, cuando la norepinefrina se une al receptor $\alpha_1$ (2), esto estimula la neurona serotoninérgica, acelerando la liberación de serotonina (1).

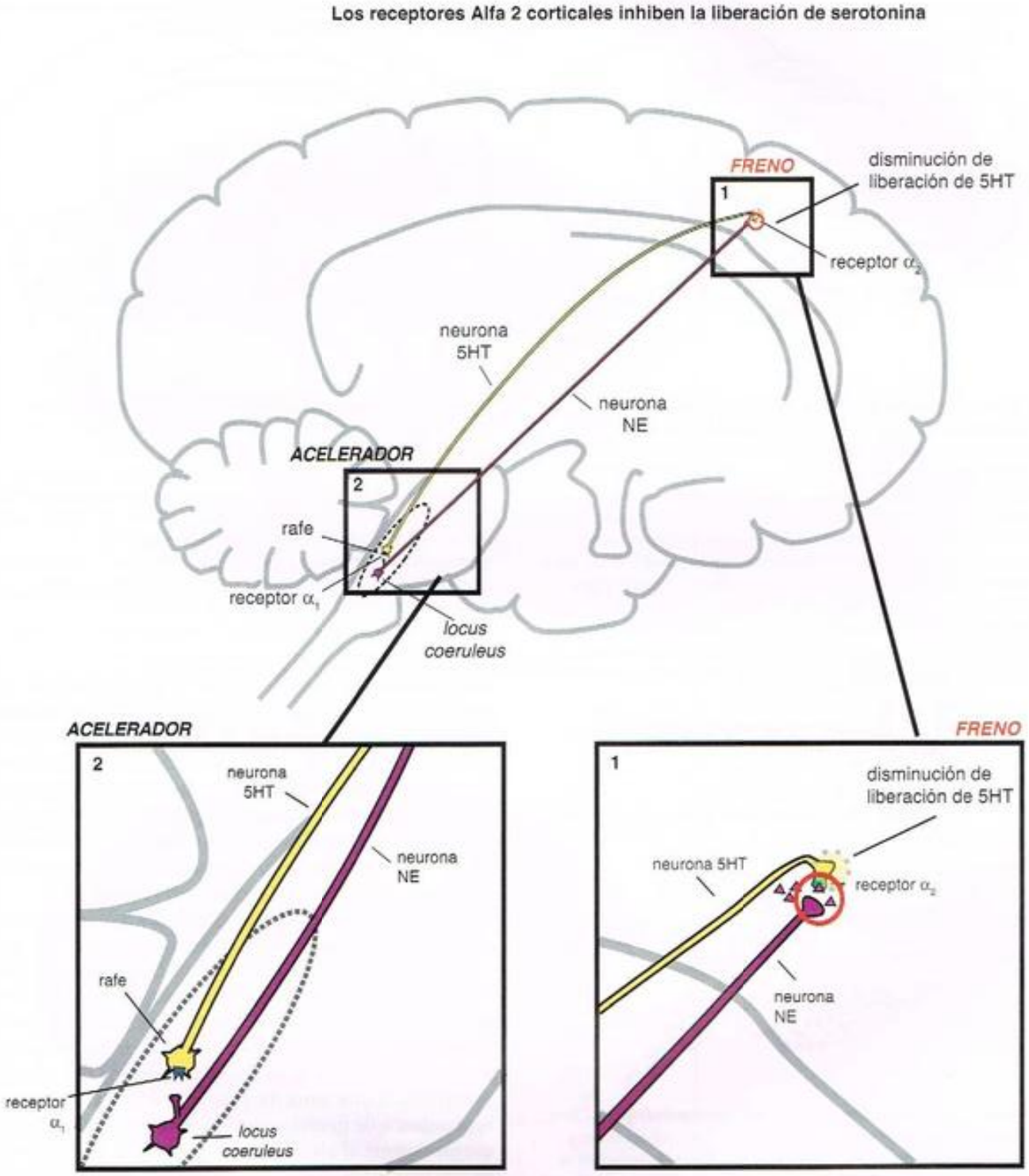



**Figura 6-30C. Los receptores $\alpha_2$ corticales inhiben la liberación de serotonina.** Los heterorreceptores $\alpha_2$-adrenérgicos se sitúan en los terminales axónicos de las neuronas serotoninérgicas. Cuando la norepinefrina se une al receptor $\alpha_2$ se impide la liberación de serotonina (1).

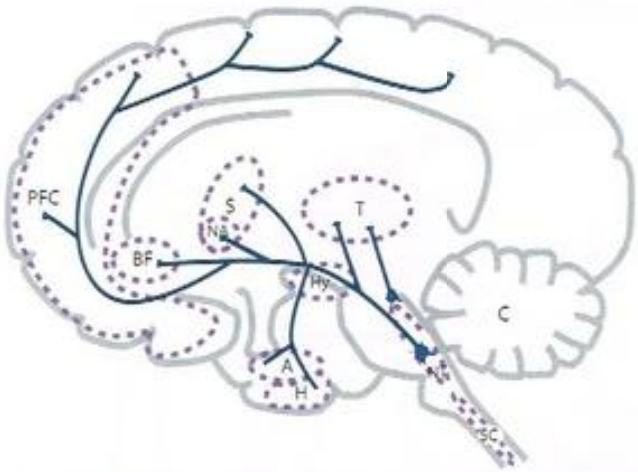



**Figura 6-31. Principales proyecciones dopaminérgicas.** La dopamina tiene amplias proyecciones ascendentes que se originan predominantemente en el tallo cerebral (particularmente en el área ventral tegmental y *substantia nigra*) y se extienden vía hipotálamo hasta el córtex prefrontal, prosencéfalo basal, estriado, *nucleus accumbens*, y otras regiones. La neurotransmisión dopaminérgica está relacionada con el movimiento, el placer y la recompensa, la cognición, la psicosis, y otras funciones. Además, hay proyecciones directas desde otras zonas al tálamo, creando el "sistema talámico dopaminérgico", que posiblemente interviene en la activación y en el sueño. PFC, córtex prefrontal; BF, prosencéfalo basal; S, estriado; NA, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hy, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmisores del tallo cerebral; SC, médula espinal; C, cerebelo.

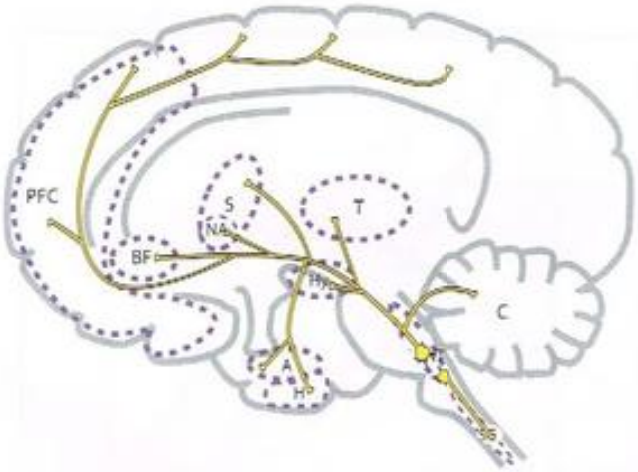



**Figura 6-33. Principales proyecciones serotoninérgicas.** Como la norepinefrina, la serotonina tiene proyecciones ascendentes y descendentes. Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes se originan en el tallo cerebral y se extienden a muchas de las mismas regiones que las proyecciones noradrenérgicas, con proyecciones adicionales al estriado y *nucleus accumbens*. Esas proyecciones ascendentes pueden regular el humor, la ansiedad, el sueño, y otras funciones. Las proyecciones serotoninérgicas descendentes se extienden hacia abajo del tallo cerebral y a través de la médula espinal; podrían regular el dolor. PFC, córtex prefrontal; BF, prosencéfalo basal; S, estriado; NA, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hy, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmisores del tallo cerebral; SC, médula espinal; C, cerebelo.

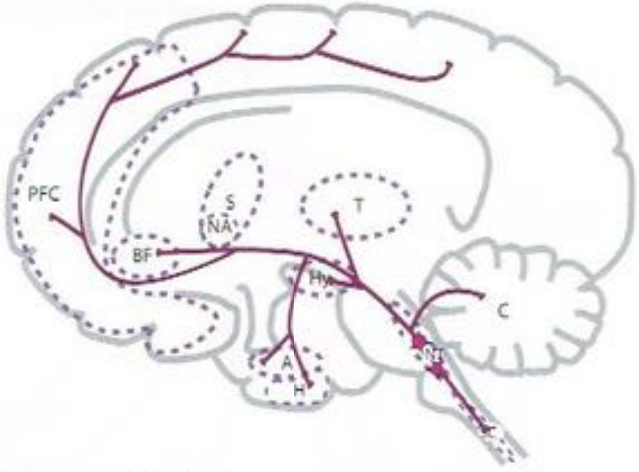



**Figura 6-32. Principales proyecciones de la norepinefrina.** La norepinefrina tiene proyecciones ascendentes y descendentes. Las proyecciones noradrenérgicas ascendentes se originan principalmente en el *locus coeruleus* del tallo cerebral; se extienden a múltiples regiones cerebrales, tal como aquí se muestra y regulan el humor, la activación, la cognición y otras funciones. Las proyecciones noradrenérgicas descendentes se extienden hacia abajo de la médula espinal y regulan las vías del dolor. PFC, córtex prefrontal; BF, prosencéfalo basal; S, estriado; NA, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hy, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmisores del tallo cerebral; SC, médula espinal; C, cerebelo.

receptores desencadenan, incluida la regulación de la expresión génica y el papel de los factores del crecimiento. También hay un gran interés puesto sobre la influencia de la *natura versus nurtura* (naturaleza frente a crianza) en los circuitos cerebrales regulados por monoaminas, especialmente lo que ocurre cuando se combinan cambios epigenéticos por experiencias vitales estresantes con la herencia de diversos genes de riesgo que pueden hacer a un individuo vulnerable a esos factores de estrés ambientales.

La hipótesis sobre la depresión de los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos plantea que una anomalía en dichos receptores lleva a la depresión (Figura 6-35). Así, si el déficit de neurotransmisores monoaminérgicos es el tema central de la hipótesis monoaminérgica de la depresión (Figura 6-34B), la hipótesis de los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos sobre la depresión lleva este tema un paso más allá: a saber, que el agotamiento de neurotransmisores causa una regulación compensatoria al alza de los receptores postsinápticos de dichos neurotransmisores (Figura 6-35). En general, también falta evidencia en este sentido. Los estudios *post mortem* generalmente muestran un incremento en el número de receptores de serotonina 2 en el córtex frontal de pacientes que se han suicidado. Además, algunos estudios de neuroimagen han identificado anomalías en los receptores serotoninérgicos de pacientes deprimidos, pero esta aproximación no ha tenido éxito en la identificación de lesiones moleculares consistentes y replicables en receptores mono-

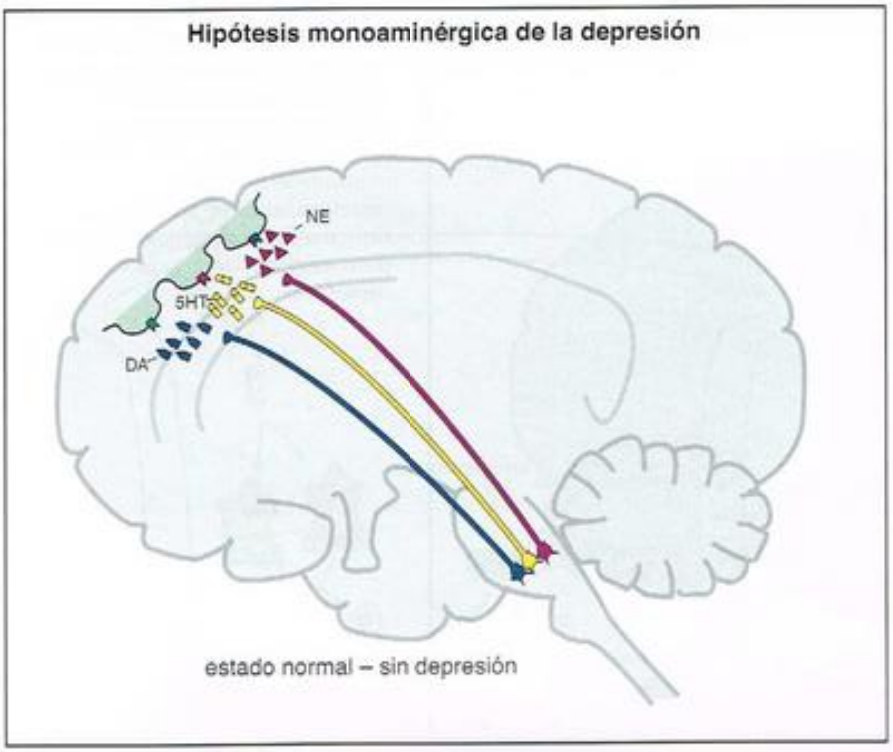



**Figura 6-34A. Hipótesis clásica de la monoamina en la depresión, parte 1.** Cuando hay una cantidad "normal" de actividad de neurotransmisor monoaminérgico, no hay presencia de depresión.

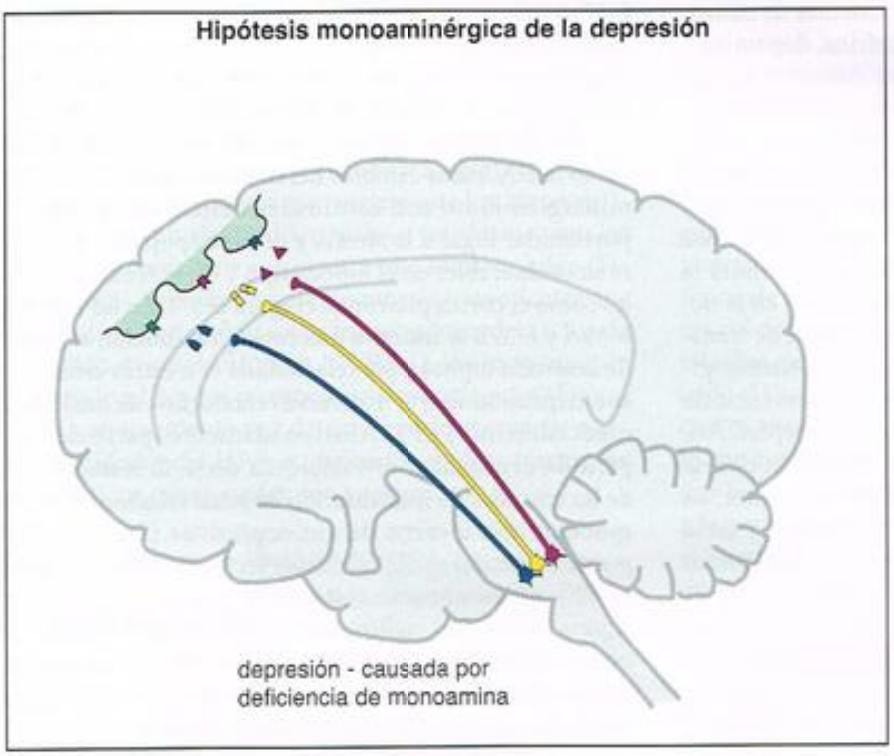



**Figura 6-34B. Hipótesis clásica de la monoamina en la depresión, parte 2.** La hipótesis monoaminérgica de la depresión propone que si la cantidad "normal" de actividad de neurotransmisor monoaminérgico se reduce, se agota, o queda disfuncional por cualquier motivo, la depresión podría aparecer.

aminérgicos en la depresión. De este modo, no existen evidencias claras y convincentes de que la deficiencia monoaminérgica justifique la depresión; esto es, no existe un déficit monoaminérgico "real". Igualmente, no existen evidencias claras y convincentes de que las anomalías en los receptores monoaminérgicos justifiquen la depresión. Aunque la hipótesis monoaminérgica resulta obviamente demasiado simplista para explicar la depresión, sí ha per-

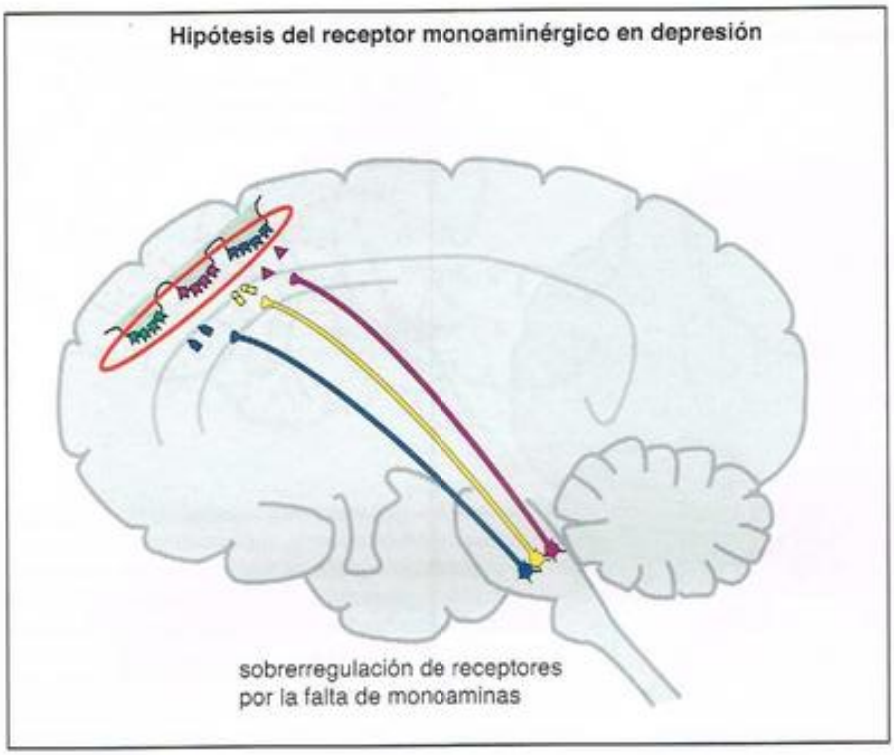



**Figura 6-35. Hipótesis del receptor monoaminérgico en depresión.** Esta hipótesis extiende la hipótesis clásica de la monoamina en depresión, proponiendo que una actividad deficiente de los neurotransmisores monoaminérgicos causa sobrerregulación de receptores de neurotransmisores monoaminérgicos postsinápticos, dando lugar a la depresión.

mitido focalizar la atención en los tres sistemas de neurotransmisión monoaminérgica: norepinefrina, dopamina y serotonina. Esto ha llevado a una mejor comprensión del funcionamiento fisiológico de estos tres neurotransmisores y especialmente de los variados mecanismos por los que todos los antidepresivos conocidos actúan estimulando la neurotransmisión en uno o más de estos tres sistemas, y cómo ciertos fármacos estabilizadores del humor también podrían actuar sobre las monoaminas. Ahora la investigación vuelve sobre la posibilidad de que en la depresión puede haber una deficiencia de la señal de transducción aguas abajo del neurotransmisor monoaminérgico y su neurona postsináptica que ocurre en presencia de cantidades normales de neurotransmisor y receptor. Así, el hipotético problema molecular en la depresión podría residir en los eventos moleculares distales al receptor, en el sistema de cascada de transducción de la señal y en la expresión génica correspondiente (Figura 6-36). Existen diferentes problemas moleculares que podrían contribuir a la manía y el trastorno bipolar.

## Estrés y depresión

### Estrés, BDNF y atrofia cerebral en depresión

Un mecanismo que ha sido propuesto como el lugar de un posible fallo en la transducción de la señal desde los receptores monoaminérgicos es el gen objetivo del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Figuras 6-36, 6-37, 6-38). Normalmente, el BDNF sustenta la viabilidad de las neuronas cerebrales (Figura 6-37), pero bajo estrés, el gen del BDNF puede quedar reprimido (Figura 6-38). El estrés puede reducir los niveles de 5HT y puede aumentar de manera aguda, y después agotar, tanto la NE como la DA. Estos cambios del neurotransmisor monoaminérgico junto con cantidades deficientes de BDNF pueden dar lugar a la atrofia y posible apoptosis de neuronas vulnerables en el hipocampo y otras áreas cerebrales como el córtex prefrontal (Figura 6-37). En las Figuras 6-39A y 6-39B se muestra una conceptualización artística de la atrofia hipocampal relacionada con estrés crónico y con depresión mayor y diversos trastornos de ansiedad, especialmente TEPT. Afortunadamente, parte de esta pérdida neuronal es reversible. Es decir, la restauración de las cascadas de transducción de señal relacionadas con monoaminas a cargo de antidepresivos (Figura 6-36) puede aumentar el BDNF y otros factores tróficos (Figura 6-37) y potencialmente, restaurar la sinapsis perdidas. En algunas áreas del cerebro como el hipocampo, no solo se puede potencialmente restaurar la pérdida sináptica sino que también es posible que algunas neuronas perdidas sean incluso reemplazadas por neurogénesis.

Las neuronas del área hipocampal y de la amígdala normalmente suprimen el eje hipotalámico–pituitario–adrenal (HPA) (Figura 6-39A), de modo que si el estrés provoca una atrofia de las neuronas hipocampales y de la amígdala, con pérdida de su *input* inhibitorio al hipotálamo, esto podría dar lugar a sobreactividad del eje HPA

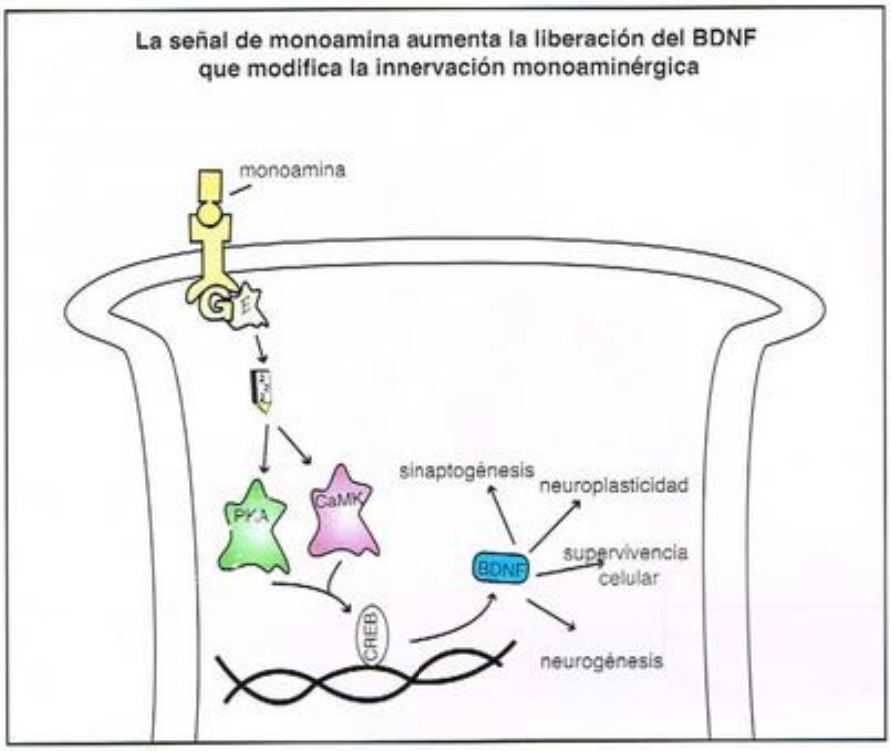



**Figura 6-36. La señal de monoamina y la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).** La hipótesis neurotrófica de la depresión establece que la depresión estaría provocada por una reducción de la síntesis de proteínas implicadas en la neurogénesis y la plasticidad sináptica. El BDNF fomenta el crecimiento y desarrollo de las neuronas inmaduras, incluyendo las monoaminérgicas, refuerza la supervivencia y función de neuronas adultas y ayuda a mantener las conexiones sinápticas. Dado que el BDNF es importante para la supervivencia neuronal, el descenso de sus niveles podría contribuir a una atrofia celular. En algunos casos, los bajos niveles de BDNF pueden incluso causar pérdida celular. Las monoaminas pueden aumentar la disponibilidad de BDNF iniciando cascadas de transducción de señal que dan lugar a su liberación. Así, si los niveles de monoamina son bajos, entonces los niveles de BDNF podrían ser bajos en consecuencia. CaMK, proteína quinasa regulada por calcio/calmodulina; CREB, proteína de unión a elemento de respuesta cAMP; PKA, proteína quinasa A.

(Figura 6-39B). En depresión, las anormalidades del eje HPA han sido constatadas desde hace tiempo, incluyendo niveles elevados de glucocorticoides e insensibilidad del eje HPA a la inhibición del feedback (Figura 6-39B). Contamos con evidencia que sugiere que los glucocorticoides a altos niveles podrían incluso ser tóxicos para las neuronas y contribuir a su atrofia bajo estrés crónico (Figura 6-39B). Se están ensayando nuevos tratamientos antidepresivos que actúan sobre los receptores del factor de liberación de corticotropina 1 (CRF-1), los receptores de vasopresina 1B, y los receptores glucocorticoides (Figura 6-39B), en un intento por detener e incluso revertir estas anormalidades del HPA en depresión y otros trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés.

## Estrés y entorno: ¿cuánto estrés es demasiado estrés?

En muchos sentidos, el cuerpo está construido para gestionar el estrés, y de hecho una cierta cantidad de "carga de estrés" en huesos, músculos y cerebro es necesaria para el crecimiento y funcionamiento óptimo y puede incluso estar relacionado con el desarrollo de resistencia a futuros factores de estrés (Figura 6-40). Sin embargo, determinados tipos de estrés como el abuso infantil pueden sensibilizar los circuitos cerebrales y hacerlos vulnerables más que resistentes a futuros factores de estrés (Figura 6-41). Para pacientes con esos circuitos cerebrales vulnerables que después son expuestos a múltiples factores vitales de estrés como adultos, el resultado puede ser el desarrollo de depresión (Figura 6-42). Así, la misma cantidad de estrés que sería manejada sin desarrollar depresión en alguien que no ha sufrido abuso infantil, hipotéticamente, podría causar depresión en alguien con una historia anterior de abuso infantil. Esto demuestra el impacto potencial del entorno sobre los circuitos cerebrales. Muchos estudios de hecho confirman que en mujeres que han sufrido abuso de niñas, la depresión puede detectarse hasta cuatro veces más frecuentemente que en mujeres que no lo han sufrido. En teoría, los cambios epigenéticos causados por estrés ambiental crean alteraciones moleculares relativamente permanentes en los circuitos cerebrales en el momento del abuso del niño que no causan depresión *per se*, pero hacen los circuitos cerebrales vulnerables a una caída en depresión ante la exposición a futuros factores de estrés como adulto.

## Estrés y vulnerabilidad genética: ¿nacido con miedo?

Las modernas teorías de los trastornos del humor no proponen que un único gen pueda provocar depresión o manía, pero tal como se explica para la esquizofrenia en el Capítulo 4 (ver también Figura 4-33), los trastor-

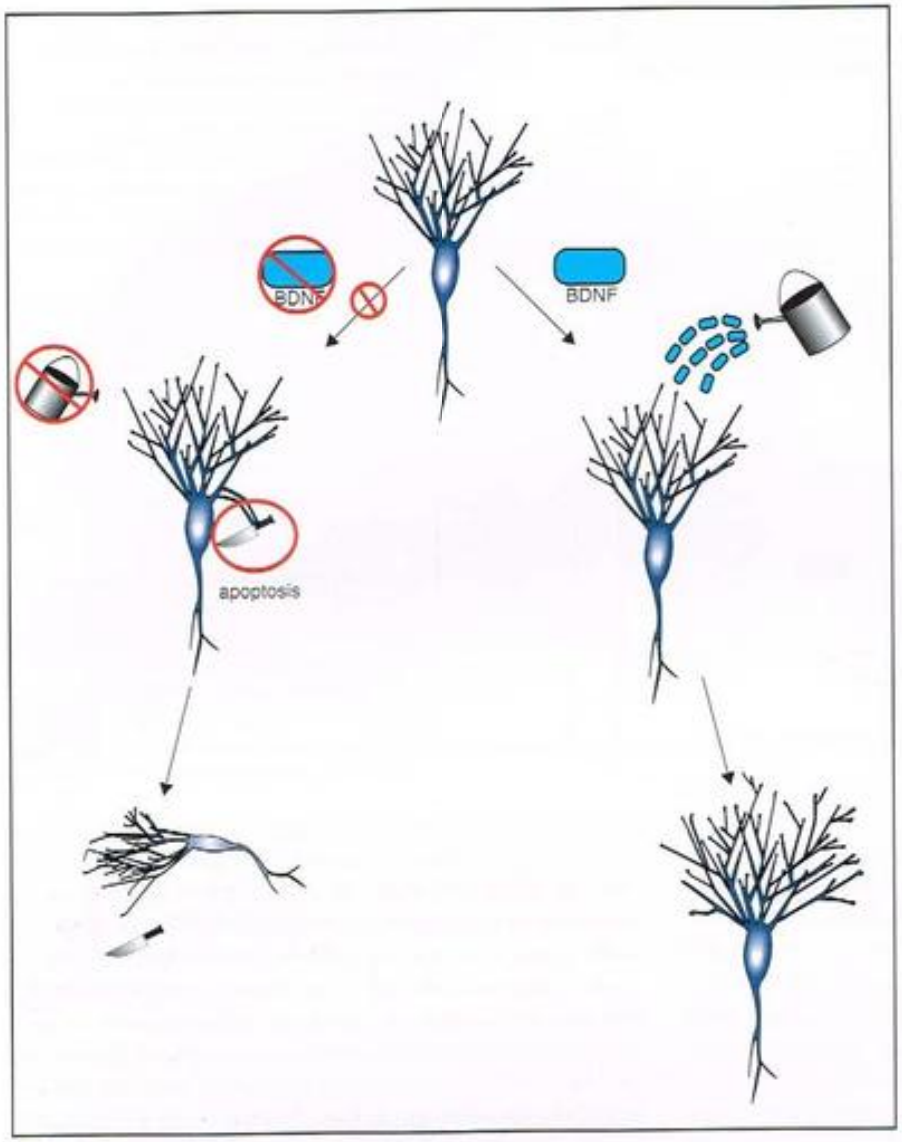



**Figura 6-37. Producción de la supresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).** El BDNF desempeña un papel importante en el crecimiento correcto y el mantenimiento de neuronas y conexiones neuronales (derecha). Si los genes del BDNF están desconectados (izquierda), el descenso resultante de BDNF podría comprometer la capacidad del cerebro de crear y mantener las neuronas y sus conexiones. Esto podría dar lugar a una pérdida de sinapsis o incluso de neuronas enteras por apoptosis.

nos del humor son teóricamente causados por una "conspiración" entre muchos genes con vulnerabilidad y muchos factores de estrés ambientales dando lugar a la descomposición del procesamiento de información en circuitos cerebrales específicos y así los diversos síntomas de un episodio depresivo mayor o maniaco. Existe un gran solapamiento entre los genes considerados de vulnerabilidad genética para la esquizofrenia y aquellos considerados de vulnerabilidad genética para el trastorno bipolar. Este libro no pretende incluir una discusión exhaustiva de los genes para el trastorno bipolar o la depresión mayor, pero uno de los genes de vulnerabilidad para depresión es el gen que codifica el transportador de serotonina o SERT (es decir, la bomba de recaptación de serotonina), que es el lugar de acción de los antidepresivos SSRI y SNRI. El tipo de transportador de serotonina (SERT) con el que nacemos determina en parte si nuestra amígdala tiene más probabilidad de sobrerreaccionar ante caras que den miedo (Figura 6-43), si es más probable que desarrollemos depresión cuando nos exponemos a múltiples factores de estrés vitales y que probabilidad tendrá nuestra depresión de responder a un SSRI/SNRI o incluso si podemos tolerar un SSRI/SNRI (Figura 6-43).

Específicamente, en la Figura 6-43 se muestra una reacción excesiva de la amígdala a caras de miedo para los portadores de la variante *s* del gen del SERT. Las caras de miedo pueden ser consideradas como una carga de estrés sobre la amígdala y sus circuitos y esto puede ser visualizado empleando las técnicas modernas de captación de neuroimagen. Las personas con el genotipo *s* del SERT tienen mayor probabilidad de desarrollar un trastorno afectivo cuando se exponen a múltiples factores de estrés y podrían tener atrofia hipocampal más síntomas

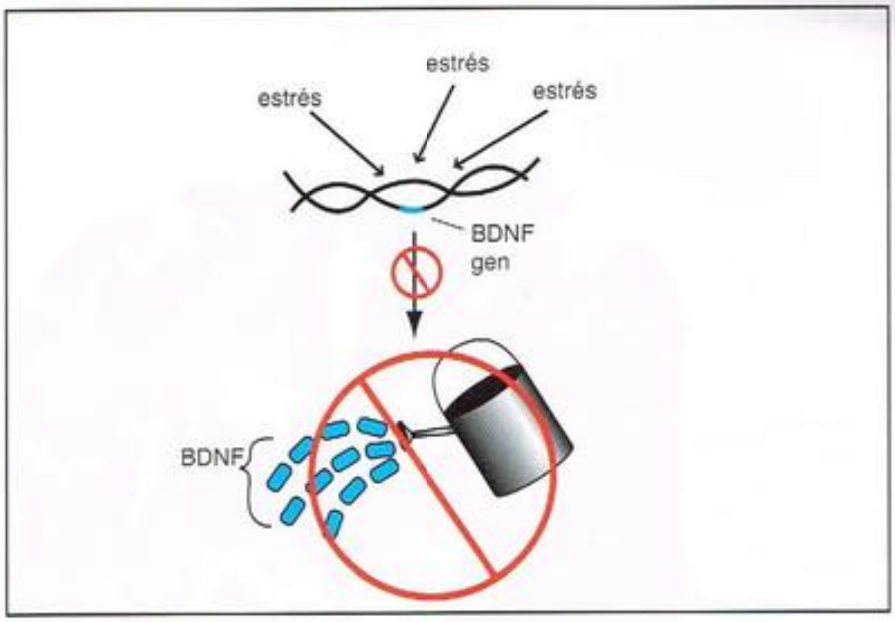



**Figura 6-38. Estrés y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).** Un factor que puede contribuir a una potencial atrofia del cerebro es el impacto que puede tener el estrés crónico sobre el BDNF, que tiene un importante papel en el correcto crecimiento y mantenimiento de neuronas y conexiones neuronales. Durante el estrés crónico, los genes del BDNF pueden quedar desconectados, reduciendo potencialmente su producción.

**El eje hipotalámico - pituitaria - adrenal (HPA)**

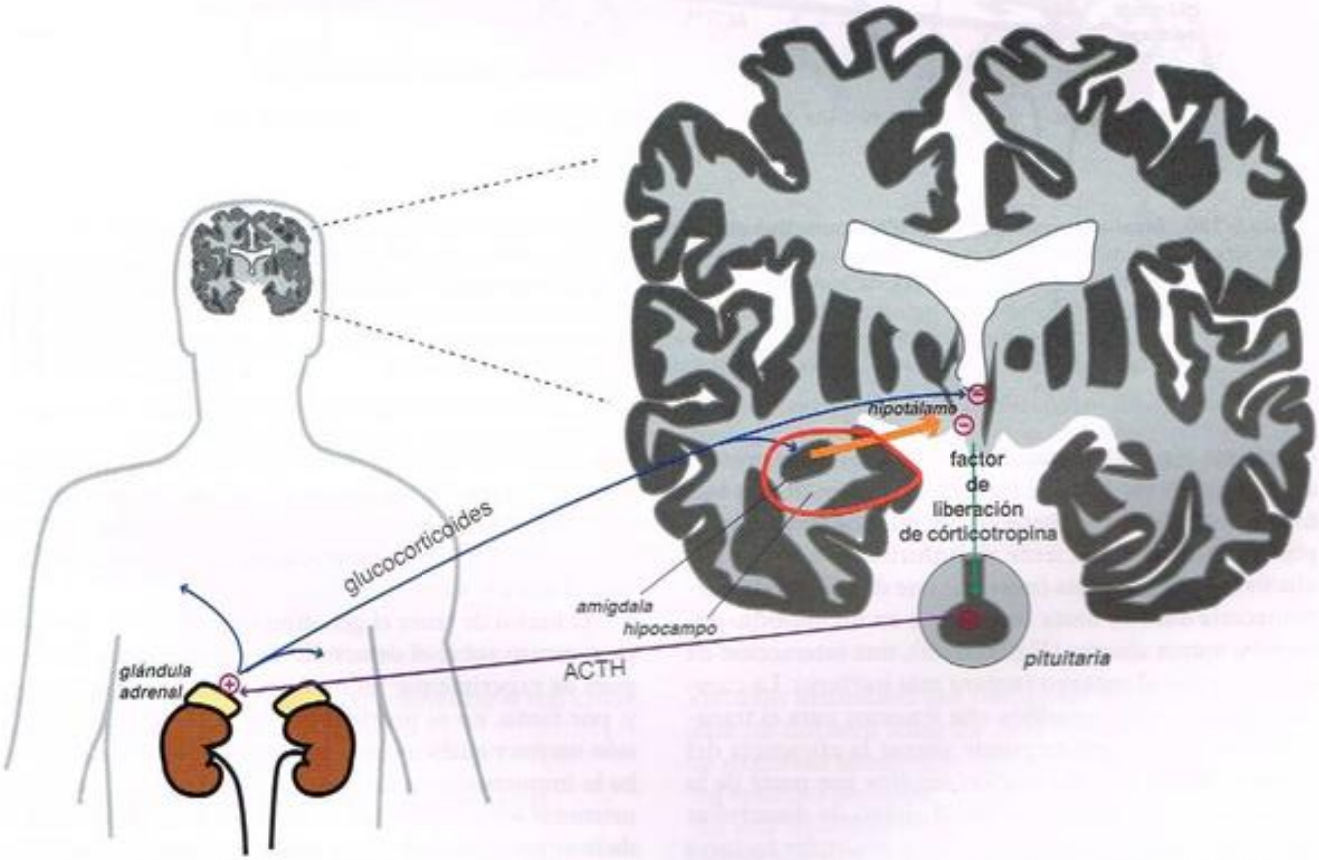



**Figura 6-39A. El eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA).** La respuesta al estrés normal implica la activación del hipotálamo y un aumento resultante del factor de liberación de corticotropina (CRF), que a su vez estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde la pituitaria. La ACTH causa liberación glucocorticoide desde la glándula adrenal, que alimenta de vuelta al hipotálamo e inhibe la liberación de CRF, terminando la respuesta al estrés.

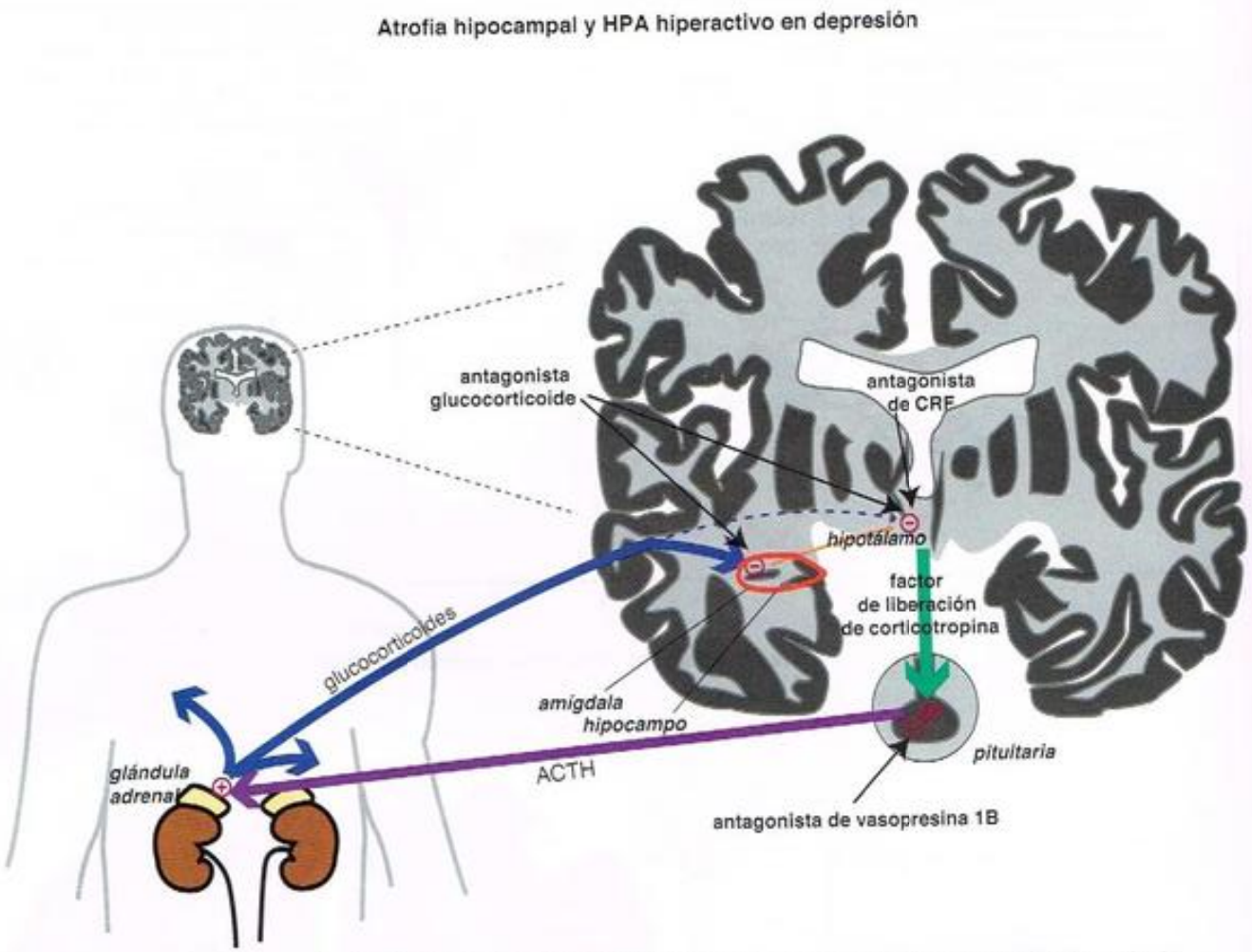



**Figura 6-39B. Atrofia hipocampal y eje HPA hiperactivo en depresión.** En situaciones de estrés crónico, la excesiva liberación de glucocorticoide puede llegar a causar atrofia hipocampal. Dado que el hipocampo inhibe el eje HPA, la atrofia en esta región podría dar lugar a una activación crónica el eje HPA, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica. Dado que el eje HPA es un elemento central para el procesamiento del estrés, podría resultar que localiza nuevos objetivos para el tratamiento de los trastornos inducidos por estrés en el eje. Los mecanismos que están siendo examinados incluyen el antagonismo de los receptores glucocorticoides, los receptores del factor de liberación de corticotropina 1 (CRF-1) y los receptores de vasopresina 1B.

cognitivos y menos capacidad de respuesta o tolerancia a tratamiento SSRI/SNRI. La exposición a múltiples factores vitales de estrés puede causar una sobreactividad y procesamiento ineficiente de información de cargas afectivas en la amígdala (mientras que de otro modo permanecería silente) hasta convertirse en un episodio depresivo mayor abierto (Figura 6-43), una interacción de sus genes con el entorno (*natura* más *nurtura*). La cuestión es que el gen específico que tenemos para el transportador de serotonina puede alterar la eficiencia del procesamiento de información afectiva por parte de la amígdala y, consecuentemente, el riesgo de desarrollar depresión mayor si experimentamos múltiples factores de estrés como adulto (Figura 6-43). Por otro lado, el genotipo l del SERT es un genotipo más resistente, con menos reactividad de la amígdala a caras que dan miedo, menor probabilidad de descomponerse en un episodio depresivo mayor al exponerse a múltiples factores de estrés vitales, así como mayor probabilidad de responder o tolerar SSRIs/SNRIs si desarrollamos un episodio depresivo (Figura 6-43).

El hecho de tener el genotipo l o *s* del SERT tiene un peso escaso sobre el desarrollo de depresión mayor después de experimentar múltiples factores de estrés vitales y, por tanto, no se puede predecir quién tendrá depresión mayor y quién no. Sin embargo, este ejemplo sí prueba la importancia de los genes en general y de los de las neuronas serotoninérgicas en particular en la regulación de la amígdala y en la determinación de las probabilidades de desarrollar depresión mayor bajo estrés. Así, quizá podamos nacer sin miedo, pero vulnerables o resistentes a desarrollar depresión mayor en respuesta a futuros fac-

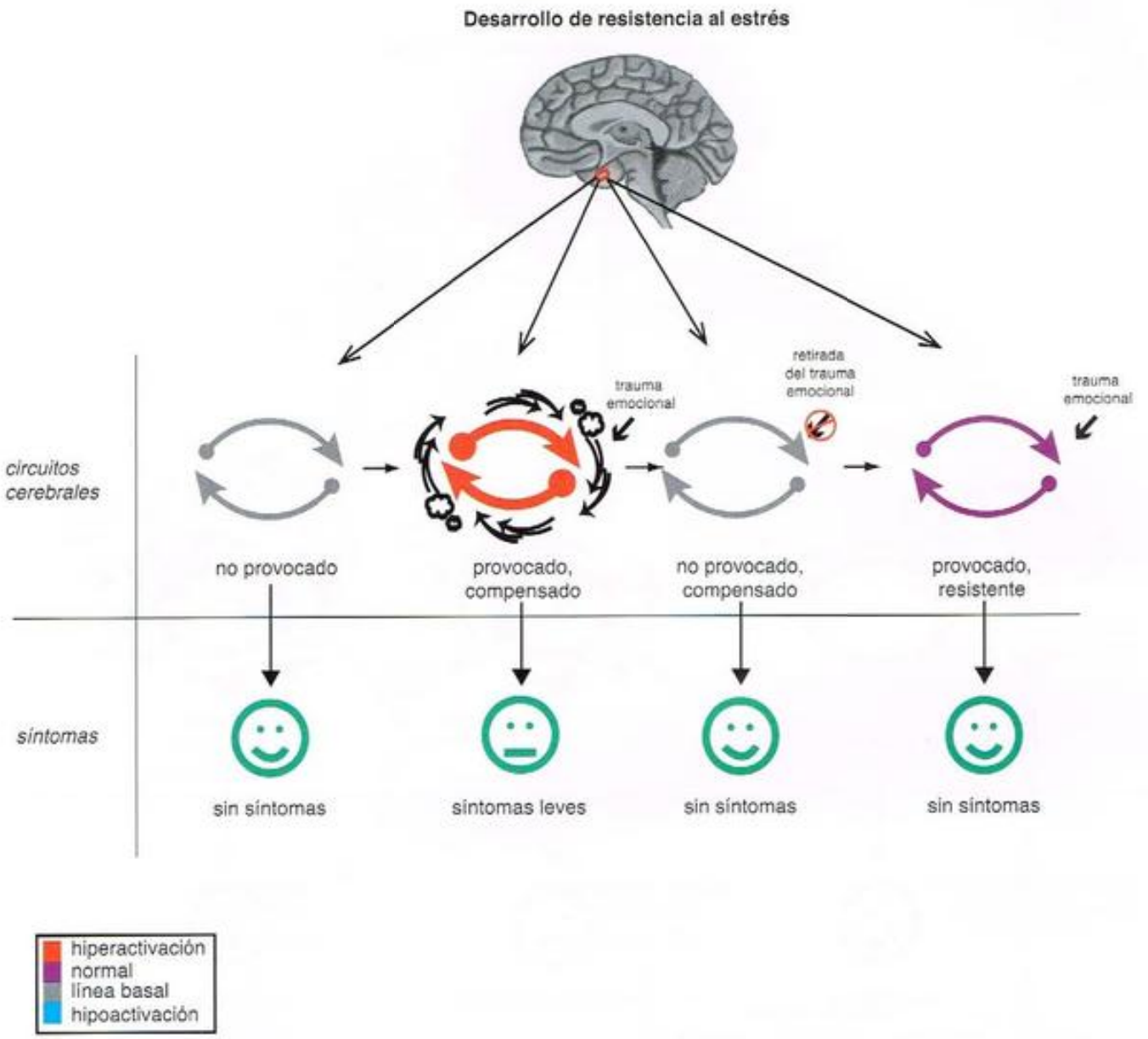



**Figura 6-40. Desarrollo de resistencia al estrés.** En un individual sano, el estrés puede provocar una activación temporal de circuitos que se resuelve cuando el factor de estrés es retirado. Como aquí se muestra, cuando el circuito no es provocado, no se producen síntomas. En presencia de un factor de estrés como trauma emocional, el circuito es provocado pero puede compensar los efectos del factor de estrés. Mediante su capacidad de procesamiento de carga de información del entorno, puede evitar el producir síntomas. Cuando el factor de estrés es retirado, el circuito vuelve a la línea basal de funcionamiento. Los individuos expuestos a este tipo de estrés a corto plazo pueden incluso desarrollar resistencia al estrés, por la que la exposición a futuros factores de estrés provocará la activación del circuito, pero no dará lugar a síntomas.

tores de estrés como adultos, especialmente si son crónicos, múltiples, y graves.

## Síntomas y circuitos en depresión

La hipótesis monoaminérgica de la depresión está siendo actualmente aplicada para determinar cómo el sistema de neurotransmisión monoaminérgico regula la eficiencia de la información procesada en una amplia variedad de circuitos neuronales que pueden ser responsables de mediar los distintos síntomas de la depresión. Obviamente, se requieren numerosos síntomas para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor (Figura 6-44). Cada síntoma está hipotéticamente asociado con información deficientemente procesada en diversos circuitos cerebrales, con síntomas diferentes topográficamente localizados en regiones cerebrales específicas (Figura 6-45).

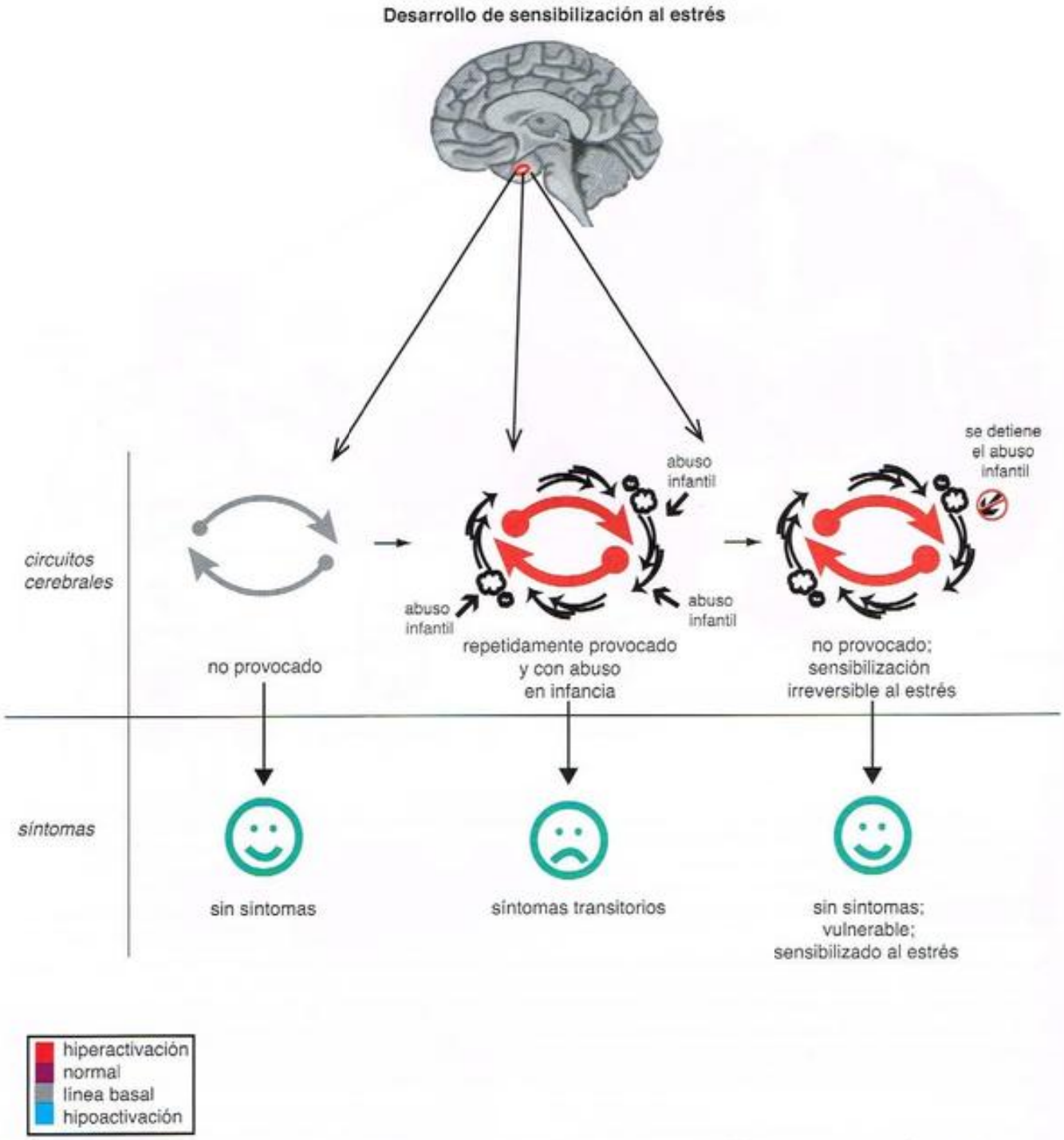



**Figura 6-41. Desarrollo de sensibilización al estrés.** La activación prolongada de circuitos debido a una exposición a factores de estrés puede dar lugar a un estado conocido como "sensibilización al estrés", en el que los circuitos no solo se vuelven sobreactivados sino que permanecen así incluso cuando se retira el factor de estrés. Así, un individuo con estrés grave en la infancia presentará síntomas transitorios durante la exposición al estrés, con resolución de los síntomas cuando el factor de estrés se retire. Los circuitos permanecen sobreactivados en este modelo, pero el individuo no presenta síntomas porque estos circuitos todavía pueden compensar de alguna manera esta carga adicional. Sin embargo, el individuo con circuitos "sensibilizados al estrés" ahora es vulnerable a los efectos de futuros factores de estrés, de modo que el riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos resulta aumentado. La sensibilización al estrés puede, por tanto, constituir un estado "presintomático" para algunos síntomas psiquiátricos. Este estado podría ser detectable con escáneres funcionales del cerebro de los circuitos pero no a partir de entrevistas psiquiátricas o de las quejas del paciente.

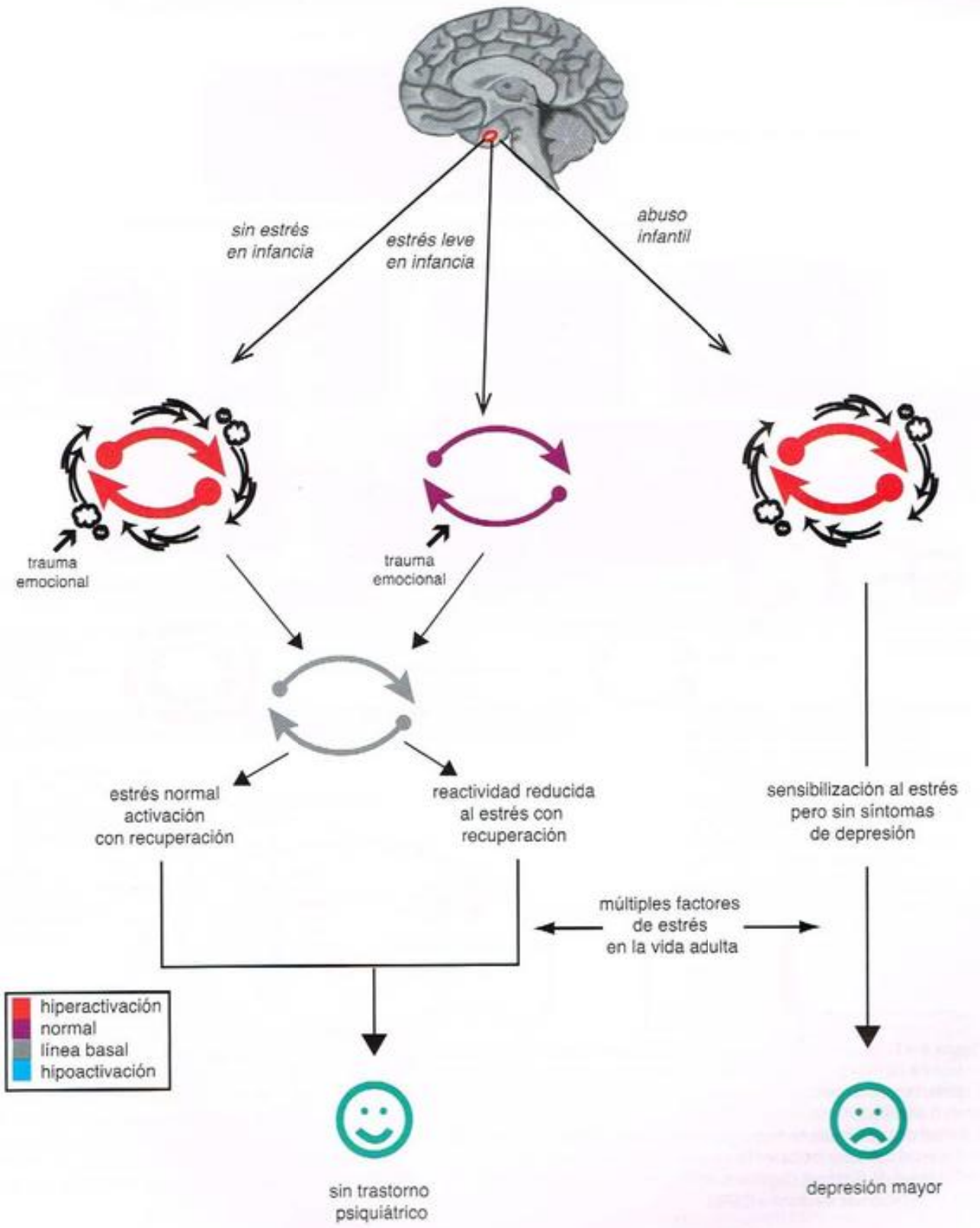



**Figura 6-42. Progresión desde sensibilización al estrés hasta depresión.** Puede ocurrir que el grado de estrés que uno experimenta durante la infancia afecte sobre el desarrollo de los circuitos y, por tanto, sobre cómo un determinado individuo responde al estrés en la vida adulta. La falta de estrés durante la infancia puede dar lugar a un circuito que presente activación "normal" durante el estrés y que no conlleve un riesgo aumentado de desarrollar un trastorno psiquiátrico. Es interesante constatar que el estrés leve durante la infancia puede en realidad causar que los circuitos exhiban una reactividad reducida al estrés en la vida adulta y así aportar resistencia a los factores de estrés como adulto. Sin embargo, un estrés sobrepasado y/o crónico derivado de abuso infantil puede dar lugar a circuitos sensibilizados al estrés que podrían resultar activados incluso en ausencia de un factor de estrés. Los individuos con sensibilización al estrés podrían no presentar síntomas fenotípicos, pero podrían tener un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad mental si son expuestos a futuros factores de estrés.

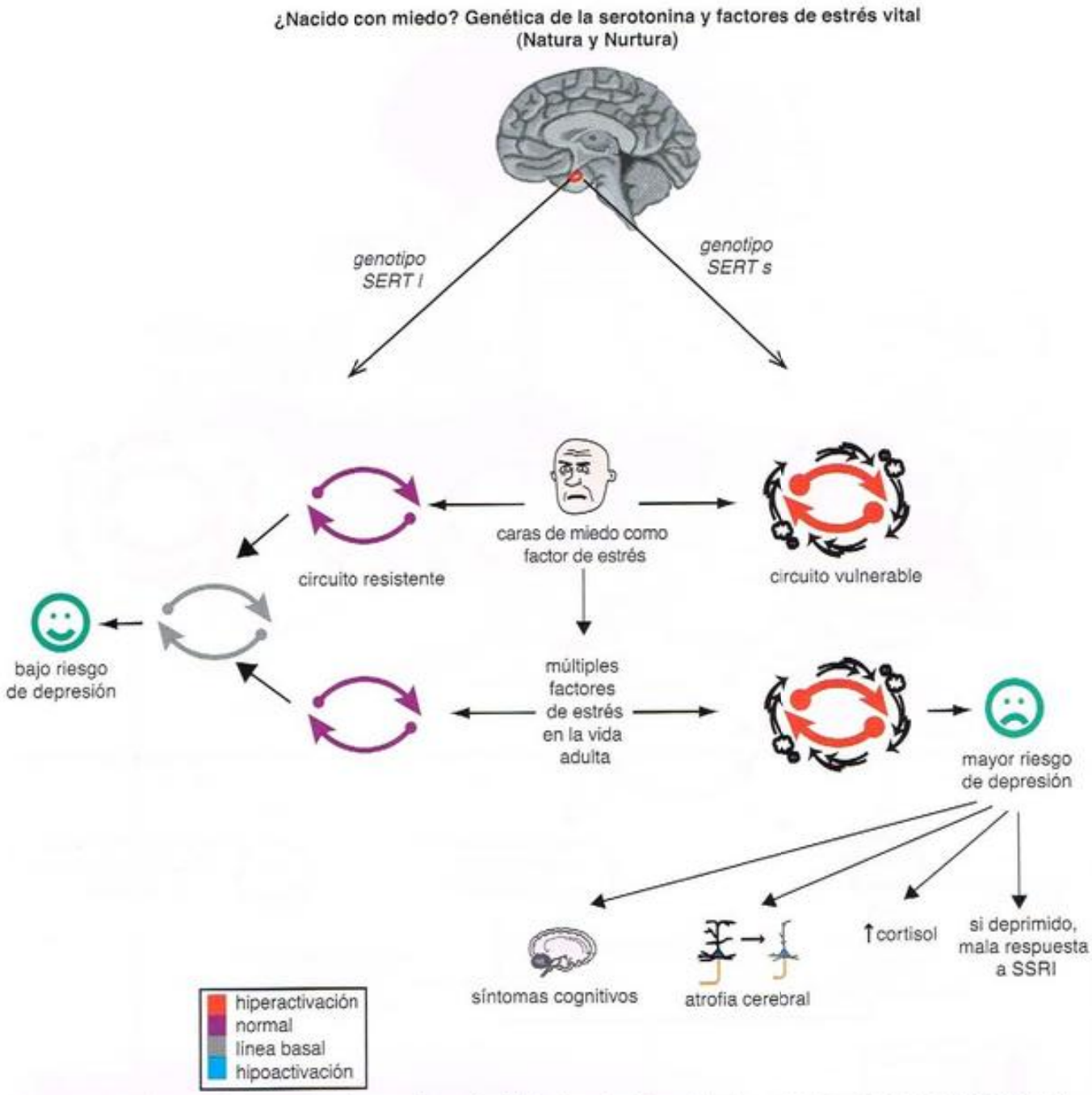



**Figura 6-43. Genética de la serotonina y factores de estrés vital.** La investigación genética ha mostrado que el tipo de transportador de serotonina (SERT) con el que nacemos puede afectar al modo en que procesamos estímulos de temor y quizá también cómo respondemos al estrés. Específicamente, los individuos que son portadores de la variante *s* del gen del SERT parecen ser más vulnerables a los efectos de estrés o ansiedad, mientras aquellos que portan la variante *l* parecen ser más resistentes. Así, los portadores de *s* presentan un aumento de la actividad de la amigdala en respuesta a caras que dan miedo y también es más probable que puedan desarrollar un trastorno del humor o de ansiedad tras sufrir múltiples factores de estrés vital. El aumento del riesgo de depresión también puede estar relacionado con una mayor probabilidad de síntomas cognitivos, atrofia cerebral, aumento de cortisol y, si están deprimidos, mala respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

No solo es posible localizar cada uno de los nueve síntomas catalogados para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor en los circuitos cerebrales que teóricamente median estos síntomas, sino que la hipotética regulación trimonoaminérgica de cada una de estas áreas cerebrales puede también vincularse con cada región cerebral que inervan (Figuras 6-31 a 6-33). Esto crea un conjunto de neurotransmisores monoaminérgicos que regulan cada región cerebral específica hipotéticamente disfuncional. La actuación en cada región con fármacos

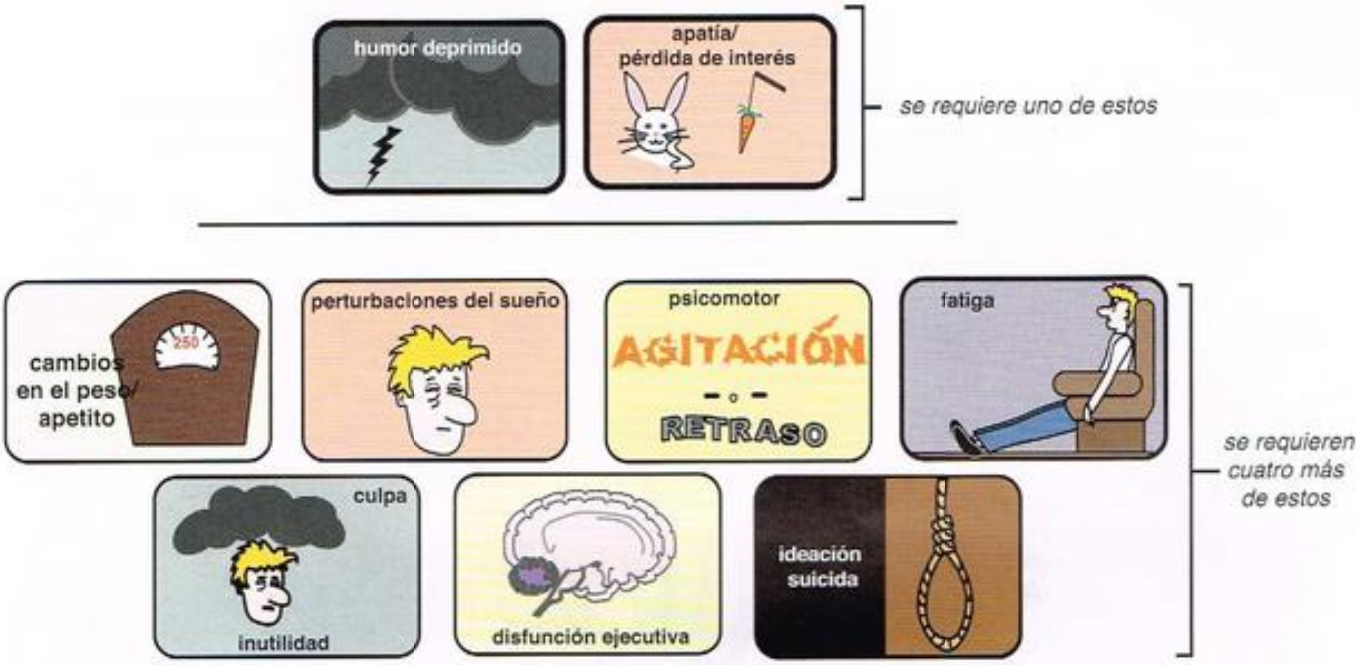



**Figura 6-44. Síntomas de depresión.** De acuerdo con el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, cuarta edición (DSM-IV), un episodio depresivo mayor consiste en humor deprimido o pérdida de interés y al menos cuatro de los siguientes: cambios en el apetito/peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso motor, fatiga, sentimientos de culpa o de inutilidad, disfunción ejecutiva e ideación suicida.

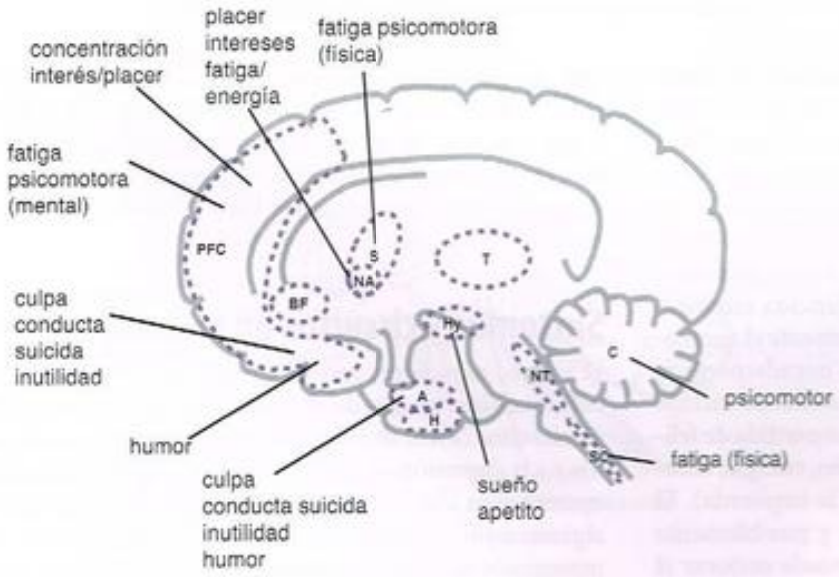



**Figura 6-45. Correspondencia de los síntomas de depresión con los circuitos.** Las alteraciones en la actividad neuronal y en la eficiencia del procesamiento de la información en cada una de las once áreas cerebrales mostradas aquí puede dar lugar a los síntomas de un episodio depresivo mayor. La funcionalidad en cada área cerebral está hipotéticamente asociada con una constelación diferente de síntomas. PFC, córtex prefrontal; PB, prosencéfalo basal; E, estriado; NA, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hy, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmisores del tronco cerebral; SC, médula espinal; C, cerebelo.

que tengan efecto sobre los neurotransmisores relevantes dentro del sistema de neurotransmisión monoaminérgico, puede potencialmente conllevar la reducción de cada síntoma individual experimentado por un paciente específico, mediante el refuerzo de la eficiencia de la información procesada en los circuitos disfuncionales para cada síntoma específico. Si tiene éxito, esta acción sobre las monoaminas en áreas cerebrales específicas podría eliminar síntomas y permitir incluso la remisión de un episodio depresivo mayor.

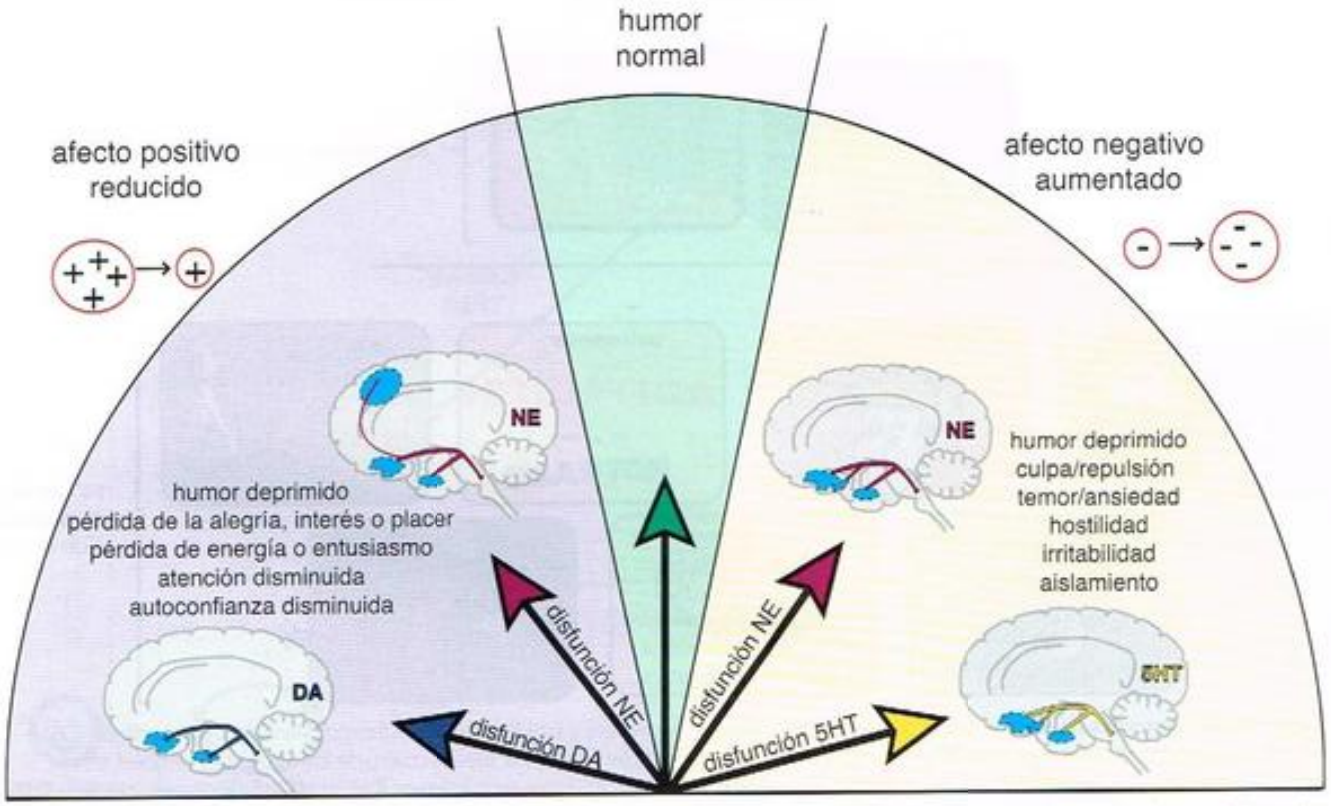



**Figura 6-46. Afecto positivo y negativo.** Los síntomas de depresión relacionados con el humor pueden ser caracterizados en términos de su expresión afectiva –es decir, si causan una reducción del afecto positivo o un aumento del afecto negativo. Los síntomas que conducen a una reducción del afecto positivo incluyen humor deprimido; pérdida de la alegría, interés o placer; pérdida de energía o entusiasmo; atención disminuida; y autoconfianza disminuida. La reducción del afecto positivo puede estar hipotéticamente relacionada con disfunción dopaminérgica, y también con una posible disfunción noradrenérgica. Los síntomas asociados con aumento del afecto negativo incluyen humor deprimido, culpa, repulsión, temor, ansiedad, hostilidad, irritabilidad y aislamiento. El aumento del afecto negativo puede estar hipotéticamente relacionado con la disfunción serotoninérgica y quizás con la disfunción noradrenérgica.

Muchos de los síntomas relacionados con el humor pueden ser categorizados como un afecto muy poco positivo, o como un afecto excesivamente negativo (Figura 6-46). Esta idea se asocia al hecho de que existen conexiones anatómicas difusas del sistema de neurotransmisión trimonoaminérgico en todo el cerebro, con disfunción dopaminérgica difusa en este sistema que produce predominantemente la reducción del afecto positivo, con disfunción serotoninérgica difusa que produce predominantemente el aumento del afecto negativo, y con disfunción noradrenérgica, que implica a ambos. Este afecto positivo reducido incluye tanto síntomas de humor deprimido como pérdida de felicidad, alegría, interés, placer, concentración, energía, entusiasmo y autoconfianza (Figura 6-46, a la izquierda). El aumento de la función dopaminérgica y posiblemente también de la función noradrenérgica puede mejorar el procesamiento de la información en los circuitos que regulan este grupo de síntomas. Por otro lado, el aumento del afecto negativo no solo incluye humor deprimido, sino también culpa, repulsión, temor, ansiedad, hostilidad, irritabilidad y aislamiento (Figura 6-46, a la derecha). El refuerzo de la función serotoninérgica, y posiblemente también de la función noradrenérgica, puede mejorar el procesamiento de la información en los circuitos que teóricamente regulan este grupo de síntomas. Los pacientes con síntomas de ambos grupos pueden requerir tratamientos de triple acción que potencien los tres neurotransmisores monoaminérgicos.

## Síntomas y circuitos en la manía

El mismo paradigma general de la regulación monoaminérgica de la eficiencia del procesamiento de la información en circuitos cerebrales específicos puede aplicarse a la manía y a la depresión, aunque frecuentemente en la dirección opuesta y en algunas áreas superpuestas, pero también en algunas áreas cerebrales diferentes a las de la depresión. Los numerosos síntomas requeridos para el diagnóstico de un episodio maniaco se muestran en la Figura 6-47. Al igual que en la depresión mayor, cada síntoma de manía también se asocia hipotéticamente a un procesamiento ineficiente de la información en varios circuitos cerebrales, con los diferentes síntomas topográficamente localizados en regiones cerebrales específicas (Figura 6-48).

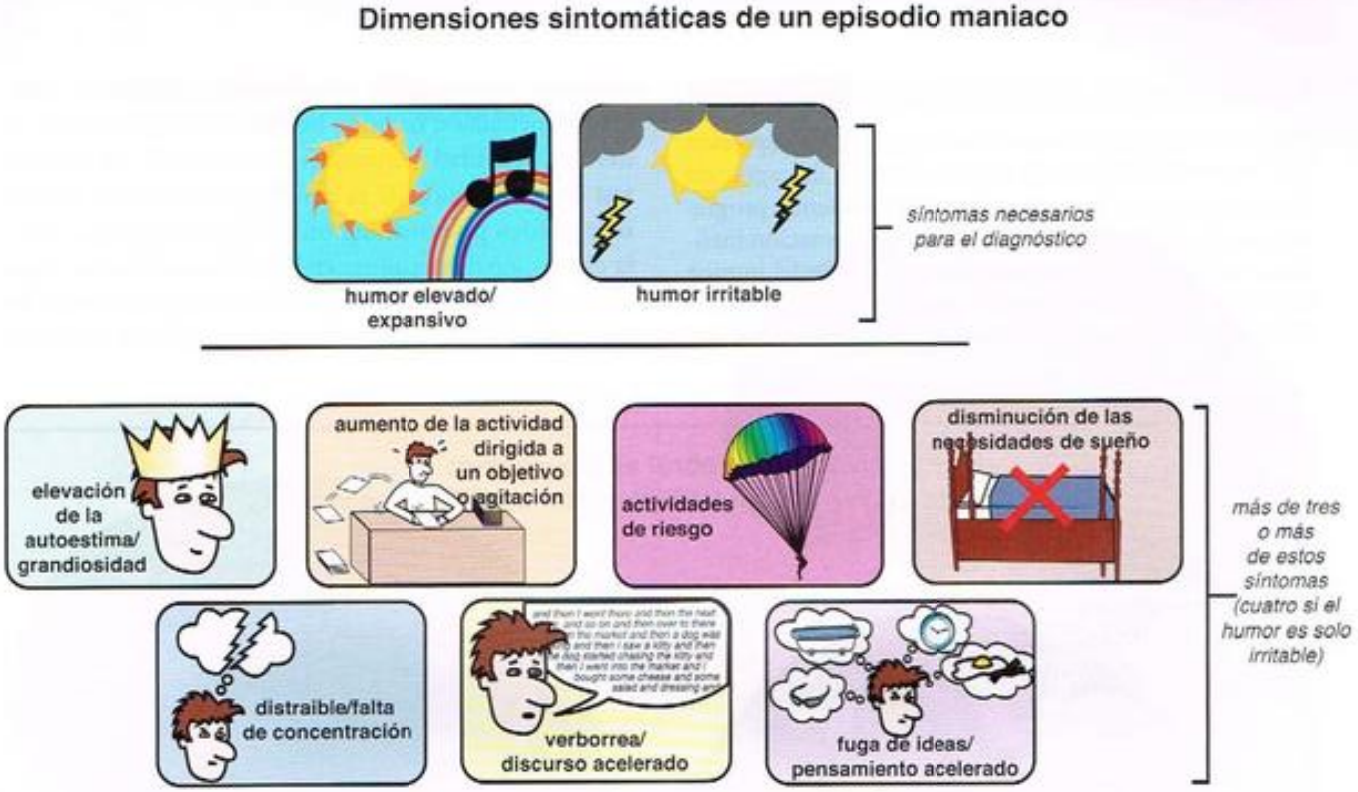



**Figura 6-47. Síntomas de manía.** De acuerdo con el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV), un episodio maniaco consiste en humor elevado/expansivo o irritable. Además, al menos tres de los siguientes deben estar presentes (cuatro si el humor es irritable): elevación de la autoestima/grandiosidad, aumento de la actividad dirigida a un objetivo o agitación, actividades de riesgo, disminución de las necesidades de sueño, distraibilidad, discurso acelerado y pensamiento acelerado.

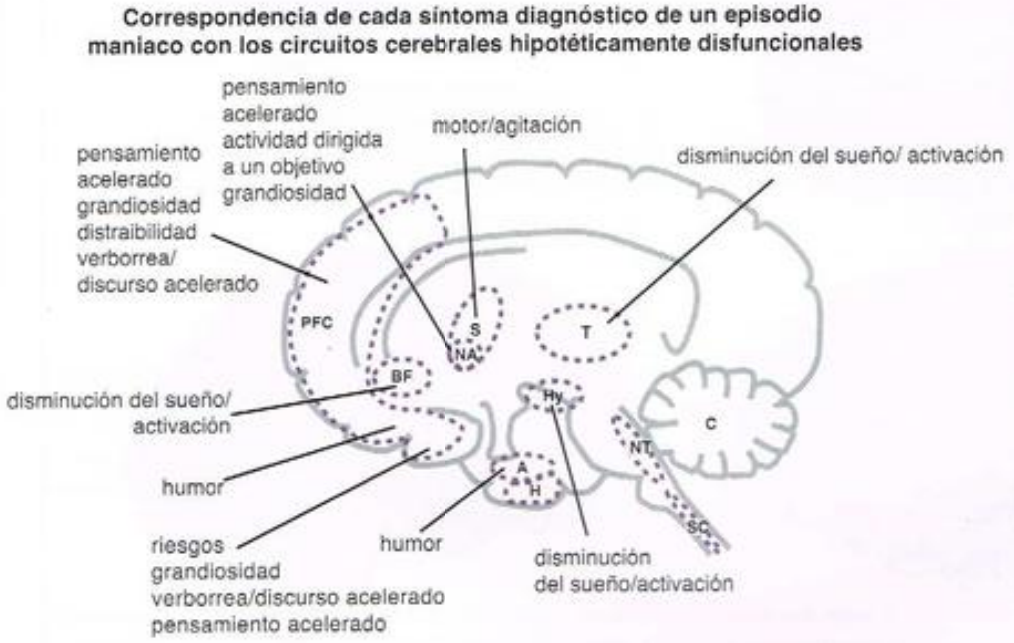



**Figura 6-48. Correspondencia de los síntomas de manía con los circuitos.** Las alteraciones en la neurotransmisión dentro de cada una de las once áreas cerebrales mostradas aquí puede estar hipotéticamente asociada a los distintos síntomas de un episodio maniaco. La funcionalidad en cada área cerebral puede asociarse con diferentes constelaciones de síntomas. PFC, córtex prefrontal; PB, prosencéfalo basal; E, estriado; NA, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hy, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmisores del tronco cerebral; SC, médula espinal; C, cerebelo.

Generalmente, el funcionamiento ineficiente en estos circuitos en la manía puede ser esencialmente lo opuesto a la disfunción planteada para la depresión, aunque la descripción más apropiada puede ser "desafinado" más que simplemente excesivo o deficiente, especialmente porque algunos pacientes pueden tener simultáneamente síntomas depresivos y maniacos. Sin embargo, los tratamientos de la manía normalmente reducen o estabilizan la regulación trimonoaminérgica de los circuitos asociados con los síntomas de la misma.

## Neuroimagen en trastornos del humor

Actualmente, no resulta posible diagnosticar la depresión o el trastorno bipolar con ninguna técnica de captación de neuroimagen. Sin embargo, se están haciendo progresos para localizar el procesamiento de información ineficiente en diversos circuitos en los trastornos del humor. En la depresión, el córtex prefrontal dorsolateral, relacionado con síntomas cognitivos, puede tener una actividad reducida, y la amígdala, relacionada con diversos síntomas emocionales, incluido humor deprimido, puede tener una actividad aumentada (Figura 6-49). Es más, los test de provocación de pacientes con trastornos del humor pueden proporcionar una amplia perspectiva sobre la disfunción de circuitos cerebrales expuestos a un *input* ambiental, y por lo tanto requeridos para procesar esa información. Por ejemplo, algunos estudios de pacientes

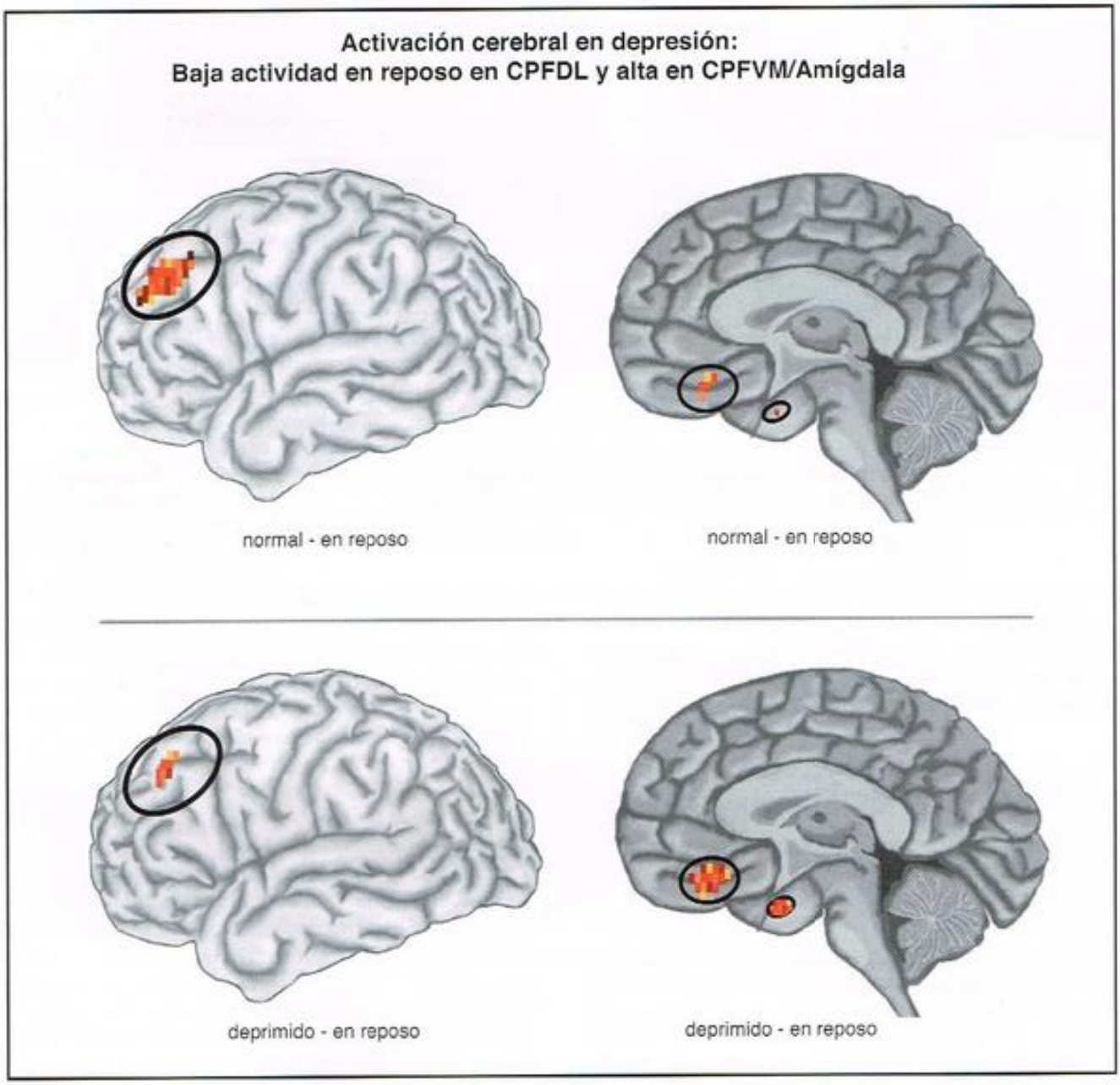



**Figura 6-49. Neuroimagen de la activación cerebral en la depresión.** Los estudios de neuroimagen sobre la activación cerebral sugieren que la actividad en reposo en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) de los pacientes deprimidos está disminuida en comparación con la de individuos no deprimidos (izquierda, arriba y abajo), mientras que la actividad en reposo en la amígdala y el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) de pacientes deprimidos está elevada en comparación con la de individuos no deprimidos (derecha, arriba y abajo).

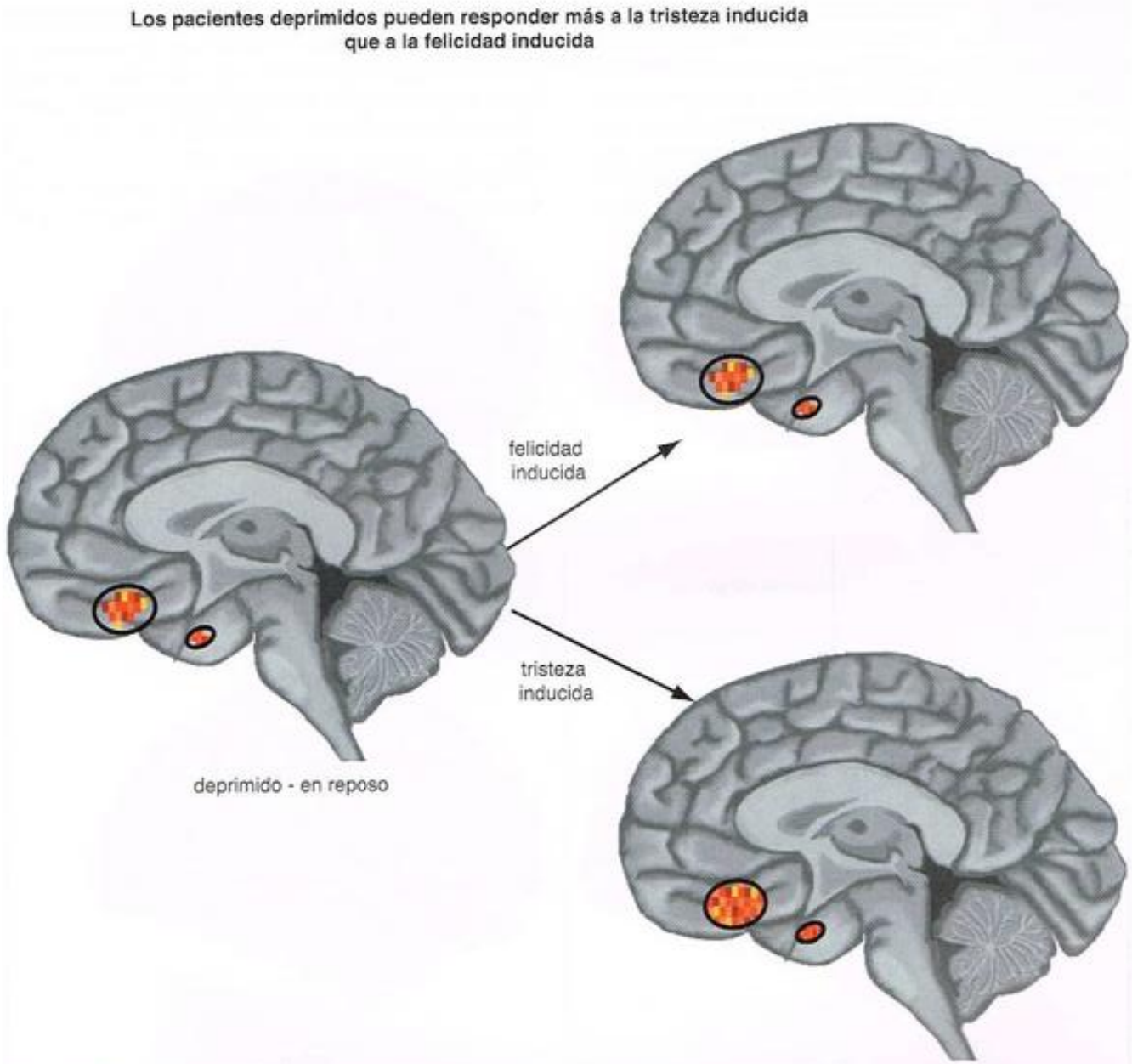



**Figura 6-50. Respuesta neuronal de pacientes deprimidos a la inducción de tristeza *versus* felicidad.** Los síntomas emocionales como la tristeza o la felicidad están regulados por el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y la amígdala, dos regiones en las que la actividad está aumentada en el estado de reposo de pacientes deprimidos (izquierda). Es interesante destacar que los test de provocación, en los cuales se inducen estas emociones, muestran que la actividad neuronal en la amígdala es sobrerreactiva en la tristeza inducida (abajo a la derecha), pero hiporreactiva en la felicidad inducida (arriba a la derecha).

deprimidos demuestran que sus circuitos neuronales al nivel de la amígdala son sobrerreactivos a la tristeza inducida pero hiporreactivos a la felicidad inducida (Figura 6-50). Por otro lado, la neuroimagen del córtex orbitofrontal de pacientes maniacos muestra un fallo en la activación apropiada de esta región cerebral en una prueba que requiere que supriman una respuesta, sugiriendo problemas con la impulsividad asociados a la manía y a esta región cerebral específica (Figura 6-51). En general, estos hallazgos en la neuroimagen aportan una base para establecer la correspondencia de síntomas con regiones cerebrales como se ha descrito previamente en este capítulo; sin embargo, hay numerosas investigaciones en marcha que deben completarse antes de que los resultados de la neuroimagen puedan ser aplicados al diagnóstico o a las decisiones terapéuticas tomadas en la práctica clínica.

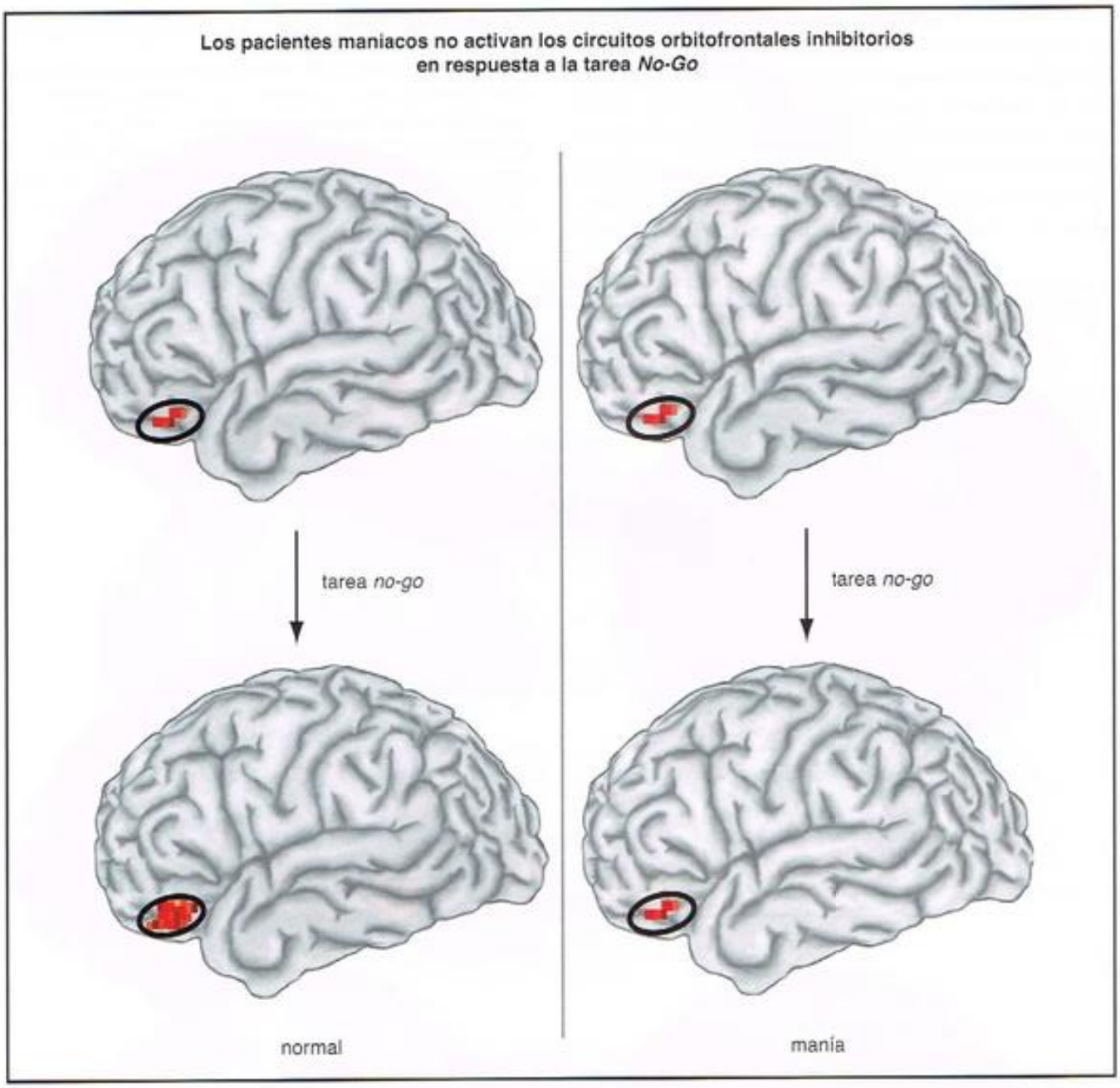



**Figura 6-51. Respuesta neuronal de pacientes maniacos a la tarea *no-go*.** Los síntomas impulsivos de la manía, como actividades de riesgo y discurso acelerado, se relacionan con la actividad del córtex orbitofrontal (COF). Los datos de neuroimagen muestran que esta región cerebral está hipoactiva en pacientes maniacos (parte inferior derecha) respecto a los individuos normales (parte inferior izquierda) durante la tarea *no-go*, que está diseñada para valorar la respuesta inhibitoria.

## Resumen

Este capítulo ha descrito los trastornos del humor, incluidos los del espectro bipolar. Con fines pronósticos y de tratamiento, es muy importante ser capaz de distinguir la depresión unipolar de la depresión del espectro bipolar. Aunque los trastornos del humor son en efecto alteraciones del humor, hay muchos más síntomas, y se requieren varios síntomas diferentes además de un síntoma del humor para hacer un diagnóstico de episodio depresivo mayor o episodio maniaco. Cada síntoma puede asociarse a un circuito neuronal hipotéticamente disfuncional. La hipótesis monoaminérgica de la depresión plantea que la disfunción, generalmente debida a hipoactividad, de una o más de las tres monoaminas (DA, NE o 5HT) del sistema de neurotransmisión trimonoaminérgico puede estar

relacionada con los síntomas de la depresión mayor. La estimulación de una o más de dichas monoaminas en regiones cerebrales específicas puede aumentar la eficiencia del procesamiento de la información en dichas regiones y reducir el síntoma causado por el mal funcionamiento de esa área. Otras áreas cerebrales asociadas con los síntomas de un episodio maniaco pueden de forma parecida ser vinculadas con distintos circuitos cerebrales hipotéticamente disfuncionales. El conocimiento de la localización de los síntomas en circuitos, así como los neurotransmisores que regulan estos circuitos en diferentes regiones cerebrales, puede establecer una base para la elección y combinación de tratamientos para cada síntoma particular de un trastorno del humor, con el objetivo de disminuir todos los síntomas y conseguir la remisión.

Capítulo

# 7 Antidepresivos


**Principios generales de la acción antidepresiva** 285
Clases de antidepresivos 289
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) 290
Inhibidores de la recaptación/agonistas parciales de serotonina (SPARIs) 300
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs) 302
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRIs): bupropion 309
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NRIs) 312
Agomelatina 313
Acciones antagonistas Alfa-2 y mirtazapina 317
Inhibidores de la recaptación/antagonistas de serotonina (SARIs) 322
Antidepresivos clásicos: inhibidores de la MAO 326
Mitos, desinformación y un manual para los MAOIs 331
Antidepresivos clásicos: antidepresivos tricíclicos 342
**Antidepresivos de refuerzo** 346
L-5-Metiltetrahidrofolato (L-metilfolato): modulador monoaminérgico 346
S-adenosil-metionina (SAMe) 350
Tiroide 350
Estimulación cerebral : creación de la "tormenta perfecta" en circuitos cerebrales de pacientes deprimidos 350
**Cómo elegir un antidepresivo** 353
Selecciones de antidepresivos basadas en la evidencia 353
Selecciones de antidepresivos basadas en los síntomas 354
Selección de un antidepresivo para mujeres en función de su ciclo de vida 357
Selección de un antidepresivo en función de pruebas genéticas 361
¿Las combinaciones de antidepresivos deben ser el estándar para el tratamiento del trastorno depresivo mayor unipolar? 362
**Futuros tratamientos para trastornos del humor** 365
**Resumen** 369


Este capítulo repasa los conceptos farmacológicos que hay detrás del uso de la medicación antidepresiva. Hay muchas clases de antidepresivos diferentes y docenas de fármacos individuales. El objetivo de este capítulo es familiarizar al lector con las ideas actuales de cómo funcionan los antidepresivos. Explicaremos los mecanismos de acción de estos fármacos a través de conceptos farmacológicos generales introducidos en capítulos previos. También se desarrollan conceptos sobre cómo usar estos fármacos en la practica clínica, incluyendo estrategias sobre qué hacer cuando los tratamientos iniciales fallan y cómo combinar racionalmente dos antidepresivos entre sí o con un agente modulador. Finalmente, presentaremos al lector varios nuevos antidepresivos que se encuentran en fase de desarrollo clínico.

En este capítulo se explica el tratamiento con antidepresivos a nivel conceptual, no pragmático. El lector deberá consultar manuales farmacológicos estándar (como el libro compañero de esta obra, *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*) para obtener detalles acerca de las dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y otros temas relevantes a la hora de prescribir estos fármacos en la clínica práctica. Aquí explicaremos cómo reunir una "cartera" de antidepresivos de dos o más mecanismos de acción, lo que a menudo requiere más de un fármaco, como estrategia para pacientes que no responden a un mecanismo farmacológico único. Esta estrategia de tratamiento para la depresión es muy diferente a la de la esquizofrenia, donde la norma son los tra-

tamientos con fármacos individuales y la mejoría esperable en sintomatología tan solo es de un 20%-30% de reducción de los síntomas y considerando que pocos, si es que alguno, pacientes llegan a quedar realmente asintomáticos y con remisión. Por tanto, la posibilidad de alcanzar un estado genuino de remisión mantenida y asintomática en depresión mayor es el reto para quienes intentan tratar este trastorno; este es el motivo para el aprendizaje de los mecanismos de acción de tantos fármacos, el complejo fundamento biológico para la combinación de conjuntos de fármacos específicos, y las tácticas prácticas para adaptar una única cartera farmacológica que cubra las necesidades de cada paciente.

## Principios generales de la acción de los antidepresivos

Los pacientes que sufren un episodio depresivo mayor y reciben tratamiento con antidepresivos a menudo experimentan una mejoría en sus síntomas, y cuando esta mejoría llega a reducir los síntomas en un 50% o más recibe el nombre de *respuesta* (Figura 7-1). Este solía ser el objetivo del tratamiento con antidepresivos: reducir los síntomas sustancialmente, al menos un 50%. Sin embargo, el paradigma del tratamiento con antidepresivos se ha modificado de forma importante en los últimos años, tanto que ahora el objetivo del tratamiento es la completa remisión de los síntomas (Figura 7-2) y el mantenimiento de esta remisión completa, de forma que la depresión mayor del paciente no recidive poco después de la remisión y el paciente no sufra un episodio de recaída en el futuro (Figura 7-3). Dados los límites conocidos de la eficacia de los antidepresivos disponibles, especialmente cuando no se llevan a cabo numerosas opciones de tratamiento antidepresivo agresivamente y con prontitud, este objetivo del tratamiento puede ser difícil de alcanzar. De hecho, el objetivo de la remisión no se alcanza usualmente con el primer tratamiento antidepresivo.

### ¿Funcionan los antidepresivos mejor en los ensayos clínicos?

Aunque la remisión (Figura 7-2) sin recaída o recurrencia (Figura 7-3) es el objetivo ampliamente aceptado del tratamiento antidepresivo, cada vez hay mayores dificultades para demostrar en ensayos clínicos que los antidepresivos –incluso los ya bien estudiados- funcionan de hecho mejor que el placebo. Este problema de trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica puede ser debido a la fluctuación en las tasas de respuesta al placebo, las cuales son en ocasiones tan altas como las tasas de respuesta al antidepresivo en el marco de los ensayos clínicos. Esto supone un encendido debate. Algunos expertos proponen que se debe a problemas a la hora de las valoraciones clínicas en el marco de los ensayos clínicos donde, a diferencia de la práctica clínica, los pacientes son examinados semanalmente (incluso durante horas), independientemente de si reciben un antidepresivo o no; otros expertos señalan que los sujetos de los ensayos podrían ser en realidad "voluntarios sintomáticos" que estarían menos enfermos y serían menos complicados que los pacientes "reales". Los críticos de la psiquiatría y de la psicofarmacología proclaman a partir de la evidencia clínica que los antidepresivos no funcionan y que sus efectos secundarios y costes no justifican su empleo en absoluto. Este fenómeno de eficacia menguante y errática de antidepresivos establecidos desde hace mucho tiempo así como de los nuevos en ensayos clínicos también ha causado el abandono por parte de la industria farmacéutica

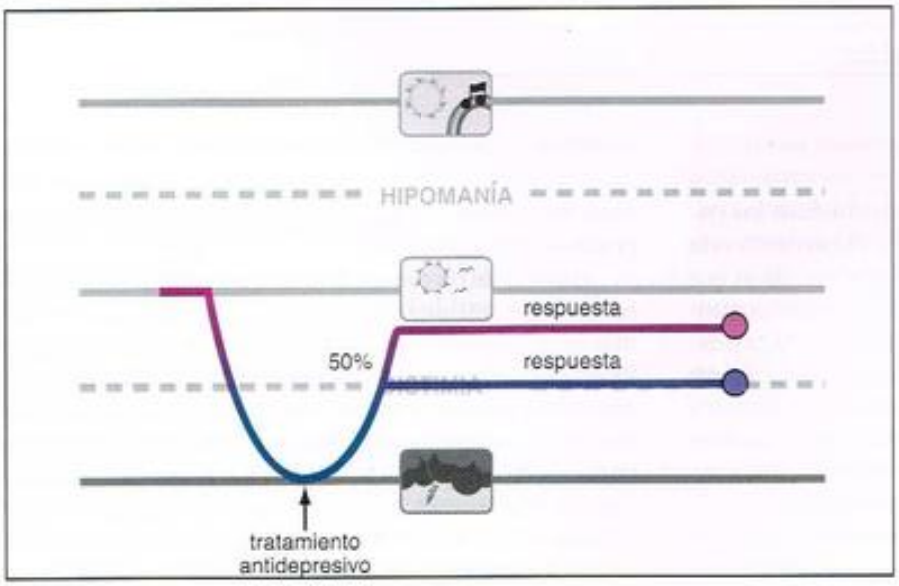



**Figura 7-1. Respuesta.** Cuando el tratamiento con antidepresivos supone al menos una mejoría del 50% sobre los síntomas hablamos de respuesta. Estos pacientes están mejor pero no bien del todo. Previamente este era el objetivo del tratamiento antidepresivo.

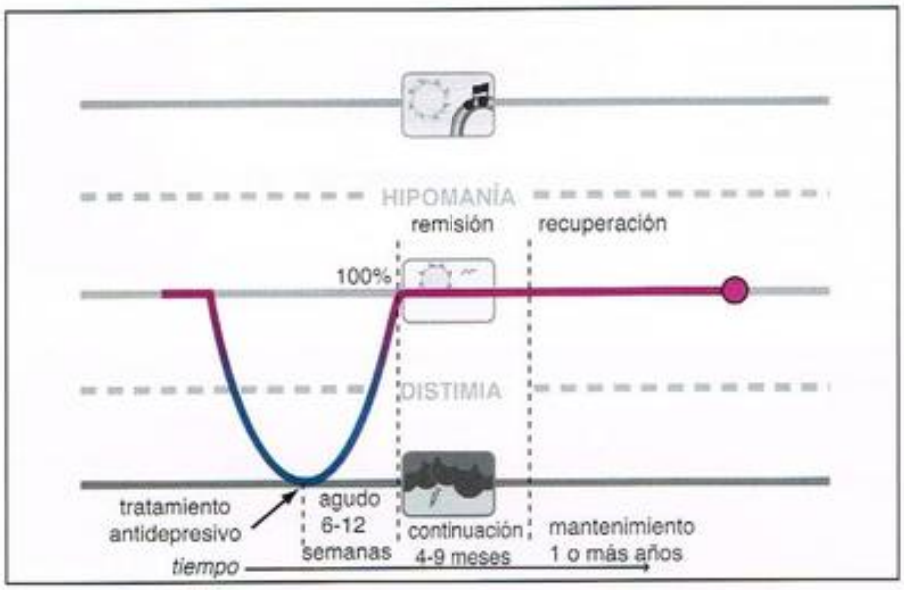



**Figura 7-2. Remisión.** Cuando el tratamiento antidepresivo consigue eliminar prácticamente todos los síntomas se habla de remisión si es en los primeros meses y de recuperación cuando han pasado ya al menos 6-12 meses. Estos pacientes no solo están mejor, están bien. Pero no están curados en tanto que la depresión puede volver a aparecer. La remisión y la recuperación son los objetivos actuales del tratamiento de la depresión.

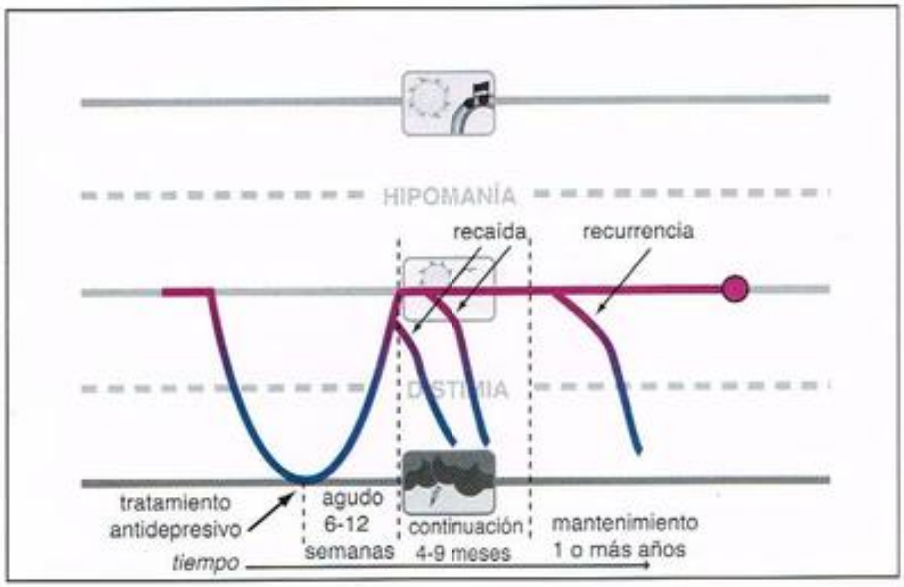



**Figura 7-3. Recaída y recurrencia.** Cuando la depresión reaparece antes de que haya una remisión completa de los síntomas o en los primeros meses tras una completa remisión de los síntomas, se habla de recaída. Si se produce tras la recuperación del paciente entonces hablamos de recurrencia.

del desarrollo de nuevos antidepresivos. Incluso los pacientes se ven afectados en este debate, incluso perdiendo su confianza en la eficacia de los antidepresivos, dado que hasta un tercio de los pacientes en la práctica clínica nunca llegan a completar su primera prescripción de antidepresivos; de aquellos que lo hacen, quizá menos de la mitad llegan al segundo mes de tratamiento y quizá menos de una cuarta parte llevan a cabo un adecuado ensayo de tres meses o más. Hay una cosa segura con los antidepresivos y es que, si no se toman, no funcionan. Por tanto, la eficacia de un antidepresivo en la práctica clínica es reducida por esta falta de persistencia en el tratamiento durante un tiempo suficiente como para dar al fármaco la posibilidad de funcionar.

Más allá de las causas de esta controversia sobre la eficacia de los antidepresivos en ensayos clínicos, no hay más que fijarse durante un breve periodo en un entorno de práctica clínica para convencerse de que los antidepresivos son potentes agentes terapéuticos para muchos pacientes. No obstante, el debate ha tenido algunas consecuencias útiles como la reintegración de las psicoterapias con los antidepresivos, en búsqueda de nuevas técnicas de neuroestimulación no farmacológicas, o el estudio de la combinación de los antidepresivos disponibles para

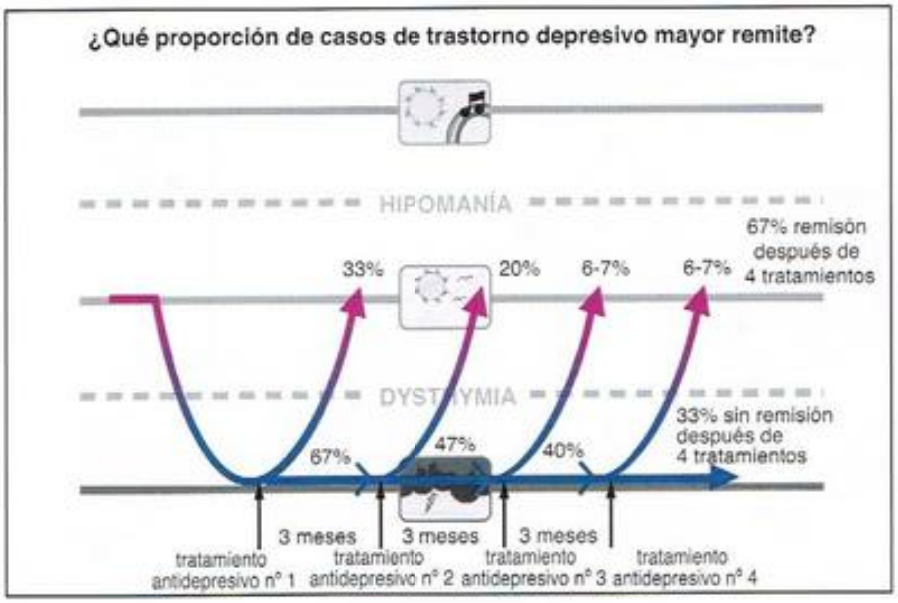



**Figura 7-4. Tasas de remisión en TDM.** Aproximadamente un tercio de pacientes deprimidos logrará la remisión durante el tratamiento con cualquier antidepresivo inicialmente. Desafortunadamente, con cada ensayo, aquellos que no logran la remisión, tienen menor probabilidad de remisión con otro antidepresivo en monoterapia. Así, tras un año de tratamiento con cuatro antidepresivos sucesivos tomados durante 12 semanas cada uno, solo dos tercios de los pacientes habrá logrado la remisión.

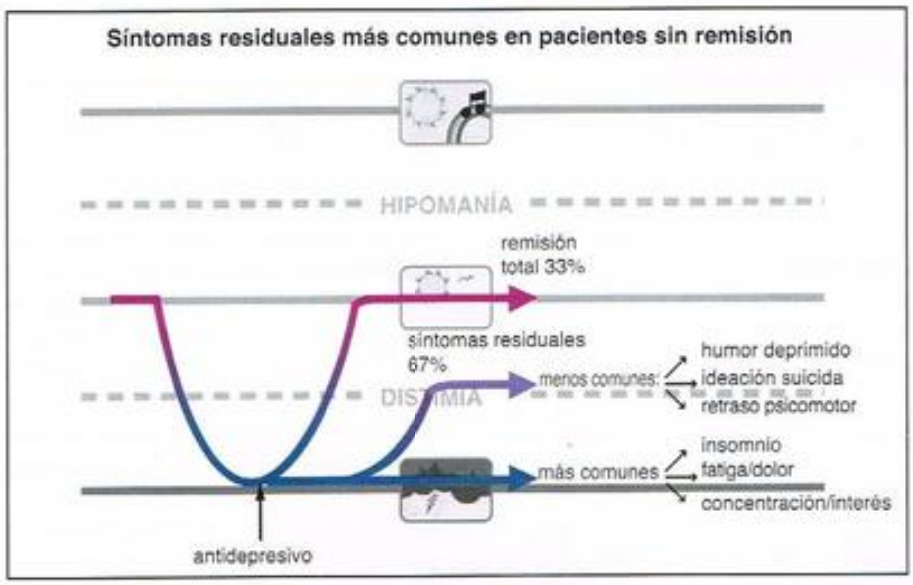



**Figura 7-5.**

obtener mejores resultados, todo lo cual será expuesto en este capítulo.

## ¿Qué tal funcionan los antidepresivos en el mundo real?

En los ensayos con antidepresivos en el "mundo real", estos se prueban en el marco de la práctica clínica y se incluyen pacientes normalmente excluidos de los ensayos clínicos comerciales, tal como es el ensayo de antidepresivos STAR*D (alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión, por sus siglas en inglés). Estos ensayos han aportado recientemente resultados discretos. Solo un tercio de los pacientes remiten con su primer tratamiento antidepresivo; incluso tras un año de tratamiento con una secuencia de cuatro antidepresivos diferentes administrados cada uno durante 12 semanas, solo cerca de dos tercios de los pacientes deprimidos alcanzan la remisión (Figura 7-4).

¿Cuáles son los síntomas que persisten más comúnmente después del tratamiento antidepresivo ocasionando que no se alcance la remisión? La respuesta se muestra en la Figura 7-5, y los síntomas incluyen insomnio, fatiga, múltiples quejas de dolor físico (incluso aunque estas no forman parte de los criterios diagnósticos de la depresión), así como problemas de concentración y falta de interés o motivación. Los antidepresivos parecen funcionar bastante bien mejorando el humor depresivo, la ideación suicida y el retraso psicomotor (Figura 7-5).

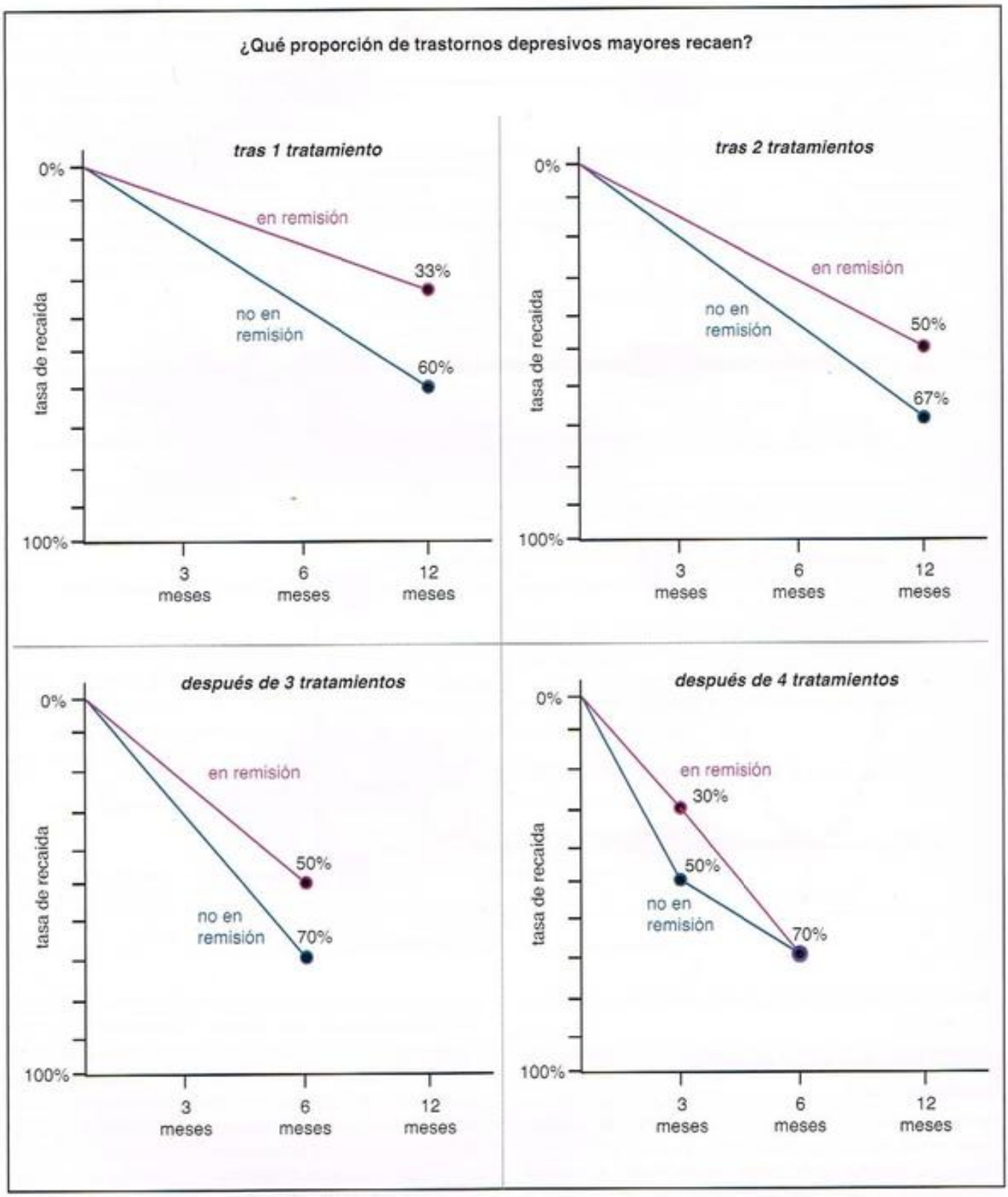



**Figura 7-6. Tasa de recaída.** La tasa de recaída en la depresión mayor es significativamente menor para aquellos pacientes que alcanzan la remisión. Sin embargo, hay todavía riesgo de recaer incluso en los que han alcanzado la remisión, siendo mayor la probabilidad cuantos más tratamientos han sido precisos para que el paciente remita. Por tanto, la tasa de recaída en los pacientes que no remiten oscila entre el 100% a los 12 meses de un tratamiento y el 70% a los seis meses de cuatro tratamientos; pero para aquellos que sí remiten solo oscila entre el 33% a los 12 meses de un tratamiento y el 70% a los seis meses de cuatro tratamientos. En otras palabras, la naturaleza protectora de la remisión prácticamente desaparece una vez que se necesitan cuatro tratamientos para alcanzar la remisión.

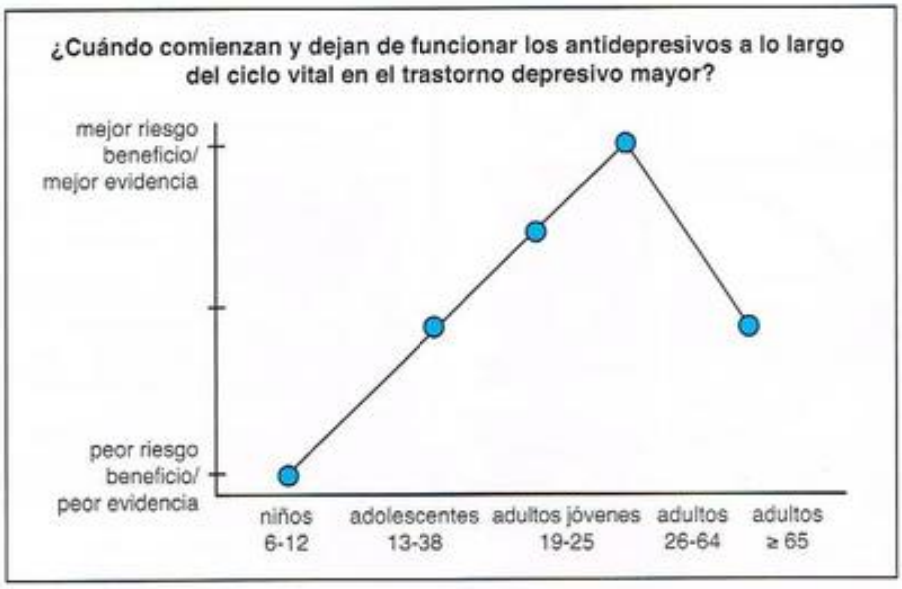



**Figura 7-7. Antidepresivos a lo largo del ciclo vital.** La eficacia, tolerabilidad y seguridad de los antidepresivos ha sido estudiada sobre todo en individuos entre 25 y 64 años de edad. Los datos disponibles para cada grupo de edad sugieren que el ratio riesgo/beneficio es más favorable para adultos entre 25 y 64 años que para aquellos entre 19 y 25, posiblemente por el mayor riesgo de suicidio en adultos jóvenes. Los escasos datos en niños y adolescentes también sugieren un mayor riesgo de suicidio; esto junto a una eficacia no clara de los antidepresivos hace que la peor tasa riesgo/beneficio se encuentre entre los 6 y 12 años de edad, con tasas intermedias entre las de los niños y los adultos jóvenes para los adolescentes. Los pacientes de 65 años de edad o mayores no responderán tan rápido ni tan bien al tratamiento antidepresivo como el resto de adultos y pueden también experimentar más efectos secundarios que los adultos jóvenes.

¿Por qué deberíamos preocuparnos de qué paciente ha alcanzado la remisión y cuál tiene unos pocos síntomas persistentes? La respuesta está en la Figura 7-6, donde se recogen buenas y malas noticias sobre el tratamiento con antidepresivos a largo plazo. Las buenas noticias son que si el antidepresivo logra que el paciente alcance la remisión, este tiene una baja tasa de recaída. Las malas noticias son que todavía hay recaídas muy frecuentes en los que han remitido y estas tasas de recaída son peores cuantos más tratamientos se necesitan para alcanzar la remisión (Figura 7-6).

Datos como estos han servido de revulsivo para que investigadores y clínicos traten a los pacientes hasta lograr la remisión de todos los síntomas e intervenir tan pronto como es posible en la depresión mayor, no solo por ser compasivos a la hora de intentar suprimir el sufrimiento provocado por los síntomas depresivos, sino también porque el tratamiento agresivo puede prevenir la progresión de la enfermedad. El concepto de progresión de la enfermedad en la depresión mayor es controvertido, provocador y no está probado, pero muchos investigadores y clínicos están de acuerdo sobre su existencia y fundamento basándose en su intuición (Figura 6-23). La idea es que la cronicidad de la depresión mayor, el desarrollo de resistencia al tratamiento y la historia de recaída podrían reducirse con un tratamiento agresivo de los episodios depresivos mayores que lleve a la remisión de todos los síntomas, modificando, por tanto, el curso de la enfermedad. Esto puede plantear, especialmente, una dificultad en el tratamiento de los pacientes más jóvenes, donde actualmente se debate la eficacia y seguridad de los antidepresivos (Figura 7-7).

### Antidepresivos a lo largo del ciclo vital

Los adultos entre 25 y 64 años parecen tener la mejor oportunidad de responder bien al tratamiento así como de mostrar una buena tolerancia (Figura 7-7). Sin embargo, por encima de los 65 años ya puede no haber una respuesta tan rápida y fuerte a los antidepresivos, especialmente si el primer episodio depresivo aparece a esta edad y con síntomas de falta de interés y disfunción cognitiva más que humor depresivo, aunque no haya una mayor tendencia suicida por la administración del antidepresivo. En el otro extremo del rango de la edad adulta, los menores de 25 podrían obtener beneficio de eficacia antidepresiva, pero con un riesgo de suicidio estadísticamente ligeramente superior (pero sin consumar suicidio) (Figura 7-7). La edad es, por tanto, una importante consideración para determinar si hay que tratar a un paciente con antidepresivos, cuándo y cómo tratarlo, a lo largo de su ciclo vital, y también para determinar el riesgo potencial frente al beneficio.

## Clases de antidepresivos

### El bloqueo de los transportadores de monoamina

La acción antidepresiva clásica consiste en el bloqueo de uno o más de los transportadores de serotonina, norepinefrina y/o dopamina. Esta acción farmacológica sobre los transportadores de monoaminas es consistente con la hipótesis de la monoamina en la depresión,

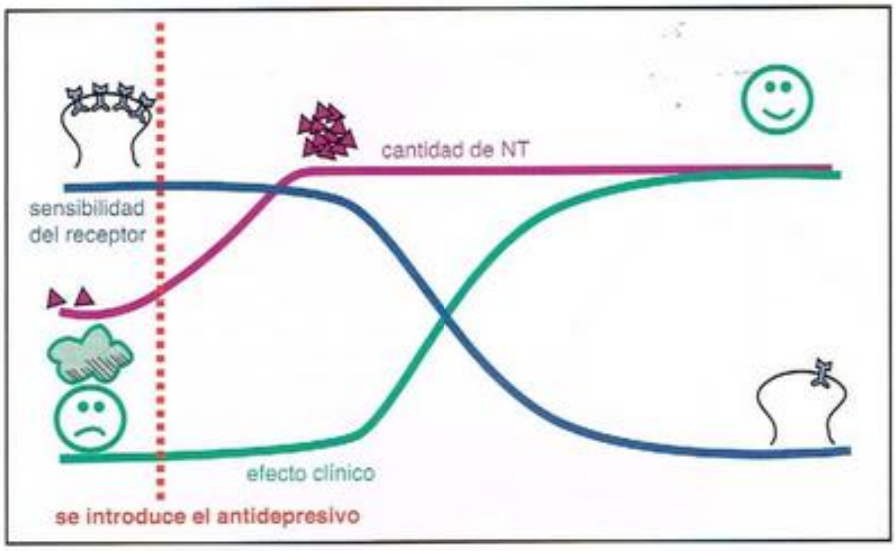



**Figura 7-8. Curso de acción de los efectos de los antidepresivos.** Esta figura representa los distintos cursos de acción para tres efectos de los fármacos antidepresivos –cambios clínicos, cambios en el neurotransmisor (NT), y cambios en la sensibilidad del receptor. En concreto, la cantidad de NT cambia de forma relativamente rápida después de introducir un antidepresivo. Sin embargo, el efecto clínico tiene un desfase, así como la desensibilización, o regulación a la baja, de los receptores. Esta correlación temporal de los efectos clínicos y los cambios en la sensibilidad del receptor ha dado lugar a la hipótesis de que los cambios en la sensibilidad del receptor median los efectos clínicos de los fármacos antidepresivos. Estos efectos clínicos no solo incluyen las acciones antidepresivas y ansiolíticas sino también el desarrollo de la tolerancia a los efectos secundarios agudos de los fármacos antidepresivos.

la cual afirma que las monoaminas están de alguna forma agotadas (Figura 6-34B) y cuando son estimuladas con antidepresivos efectivos, remite la depresión (Figura 7-8). Sin embargo, un problema para esta hipótesis es que la acción de los antidepresivos sobre los transportadores de monoaminas puede elevar bastante rápido las concentraciones de estas en algunas áreas del cerebro, y ciertamente antes de que los efectos clínicos antidepresivos aparezcan, semanas después, en el paciente (Figura 7-8). ¿Cómo pueden estar relacionados cambios inmediatos en los neurotransmisores con acciones clínicas observadas mucho más tarde? La respuesta puede ser que los cambios agudos en los neurotransmisores producen de forma diferida cambios adaptativos en la *sensibilidad de los receptores*, lo cual es consistente con el inicio de las acciones clínicas antidepresivas (Figura 7-8). Específicamente, la elevación aguda de los niveles sinápticos de neurotransmisor (Figura 7-9A) puede llevar a una regulación a la baja y desensibilización de los receptores postsinápticos a lo largo del tiempo (Figura 7-9B).

Este concepto del neurotransmisor como causante de cambios en la sensibilidad del receptor es consistente con la hipótesis de que la depresión se produce en primer lugar por una regulación al alza de los receptores (Figura 7-9A). Así, teóricamente los antidepresivos revierten esta regulación al alza patológica de los receptores con el tiempo (Figura 7-9B). Además, el curso temporal en que se produce la adaptación del receptor encaja con el inicio de los efectos terapéuticos y la tolerancia a muchos efectos secundarios. Probablemente, hay muchos receptores diferentes que median estas diferentes acciones, pero el inicio de la acción terapéutica y de la tolerancia a los efectos adversos puede ocurrir con el mismo curso temporal aplazado.

Los cambios adaptativos en el número o sensibilidad de los receptores son probablemente resultado de alteraciones en la expresión génica (Figura 7-10). Esto puede no solo disminuir la síntesis de receptores de neurotransmisores sino también incrementar la síntesis de diversos factores neurotróficos tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Figura 7-10), tal como se expone en el Capítulo 6 y se ilustra en las Figuras 6-36 a 6-38. Estos mecanismos pueden aplicarse ampliamente a todos los antidepresivos efectivos y pueden proveer una vía final común para la acción de los antidepresivos.

## Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs)

En raras ocasiones una clase de fármacos ha logrado transformar un campo tan drásticamente como lo han hecho los SSRIss en el campo de la farmacología clínica. Algunas estimaciones calculan hasta seis prescripciones por segundo en EE. UU., en cualquier momento y durante todo el año. Con una sólida presencia ya en Europa, ahora están introduciéndose en Japón y por toda Asia, con un aumento de su uso a nivel mundial. Las indicaciones clínicas de los SSRIs van más allá del trastorno depresivo mayor y llegan hasta el trastorno premenstrual disfórico, muchos trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios, etc. Hay seis agentes principales dentro de este grupo que comparten la propiedad de inhibir la recaptación de serotonina, por lo que todos ellos forman

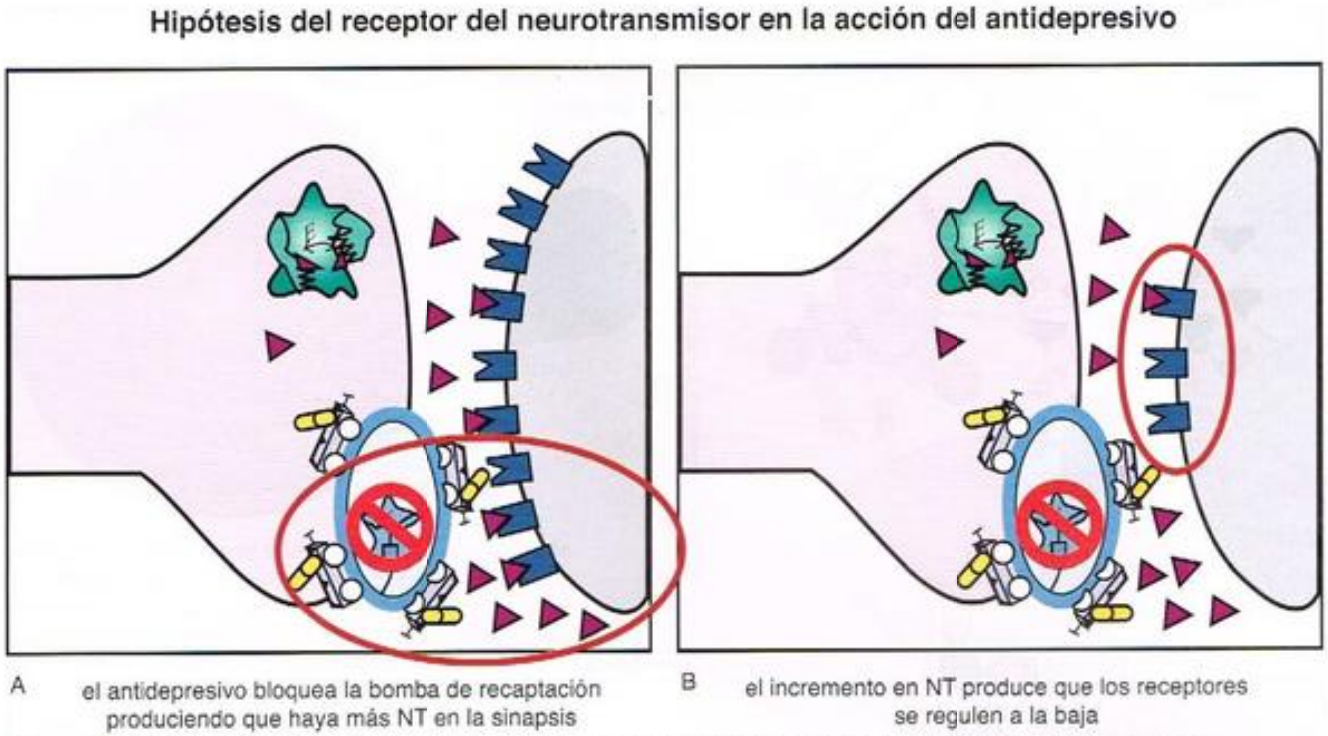



**Figura 7-9. Hipótesis del receptor de neurotransmisor como explicación de la acción de los antidepresivos.** Aunque los antidepresivos ocasionan una elevación inmediata de las monoaminas no tienen efectos terapéuticos inmediatos. Esto puede explicarse por la hipótesis del receptor de la monoamina de la depresión, la cual afirma que la depresión es producida por una regulación al alza de los receptores de monoamina; por eso la eficacia de los antidepresivos estaría relacionada con la regulación a la baja de esos receptores, tal y como se muestra aquí. (A) Cuando un antidepresivo bloquea una bomba de recaptación de monoaminas, esto provoca que se acumule más neurotransmisor (en este caso norepinefrina) en la sinapsis. (B) La capacidad aumentada del neurotransmisor produce finalmente que los receptores se regulen a la baja. El curso de acción es consistente con los efectos clínicos aplazados de los antidepresivos y con el desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios de los antidepresivos.

parte de la misma clase conocida como SSRI (Figura 12-16). Sin embargo, cada uno de estos seis fármacos tiene propiedades farmacológicas únicas que los distinguen de los demás. Primero expondremos los elementos en común de estos seis fármacos, y después exploraremos sus diferencias individuales que permiten a los prescriptores expertos emparejar los perfiles específicos de cada fármaco con el perfil de síntomas individuales de cada paciente.

## ¿Qué tienen en común los seis SSRI?

Todos comparten una característica farmacológica principal: inhibición selectiva y potente de la recaptación de serotonina, también conocido como inhibición del transportador de serotonina o SERT (Figura 7-11). Este concepto básico fue explicado en el Capítulo 5 e ilustrado en la Figuras 5-14 y aquí se representa en la Figura 7-12. Aunque la acción de los SSRIs en el *terminal axónico presináptico* ya ha sido enfatizada clásicamente (Figura 7-12), ahora parece que los hechos que ocurren en la zona *somatodendrítica* final de la neurona serotoninérgica (cerca del cuerpo celular) podrían ser más importantes a la hora de explicar la acción de los SSRIs (Figuras 7-13 a 7-17). Es decir, en el estado depresivo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión afirma que puede haber un déficit de serotonina, tanto en las áreas presinápticas somatodendríticas cerca del cuerpo celular (a la izquierda en la Figura 7-13) como en la misma sinapsis cerca del axón terminal (a la derecha en la figura 7-13). Además, la hipótesis del receptor de neurotransmisor afirma que los receptores pre- y postsinápticos son regulados al alza, como se ilustra en la Figura 7-13 que representa el estado depresivo antes del tratamiento. Las tasas de respuesta neuronal en esta neurona pueden estar desreguladas en la depresión, contribuyendo a anormalidades regionales en el procesamiento de información y desarrollo de algunos síntomas específicos, dependiendo de la región afectada, como vimos en el Capítulo 6 y mostramos en las Figuras 6-33 y 6-45.

Cuando el SSRI es administrado de forma aguda, se sabe que la 5HT sube debido al bloqueo del SERT. Lo que es sorprendente, sin embargo, es que el bloqueo del SERT presináptico no da lugar inmediatamente a un gran incremento de serotonina en muchas sinapsis. De hecho, cuando se inicia el tratamiento con SSRI, la 5HT sube

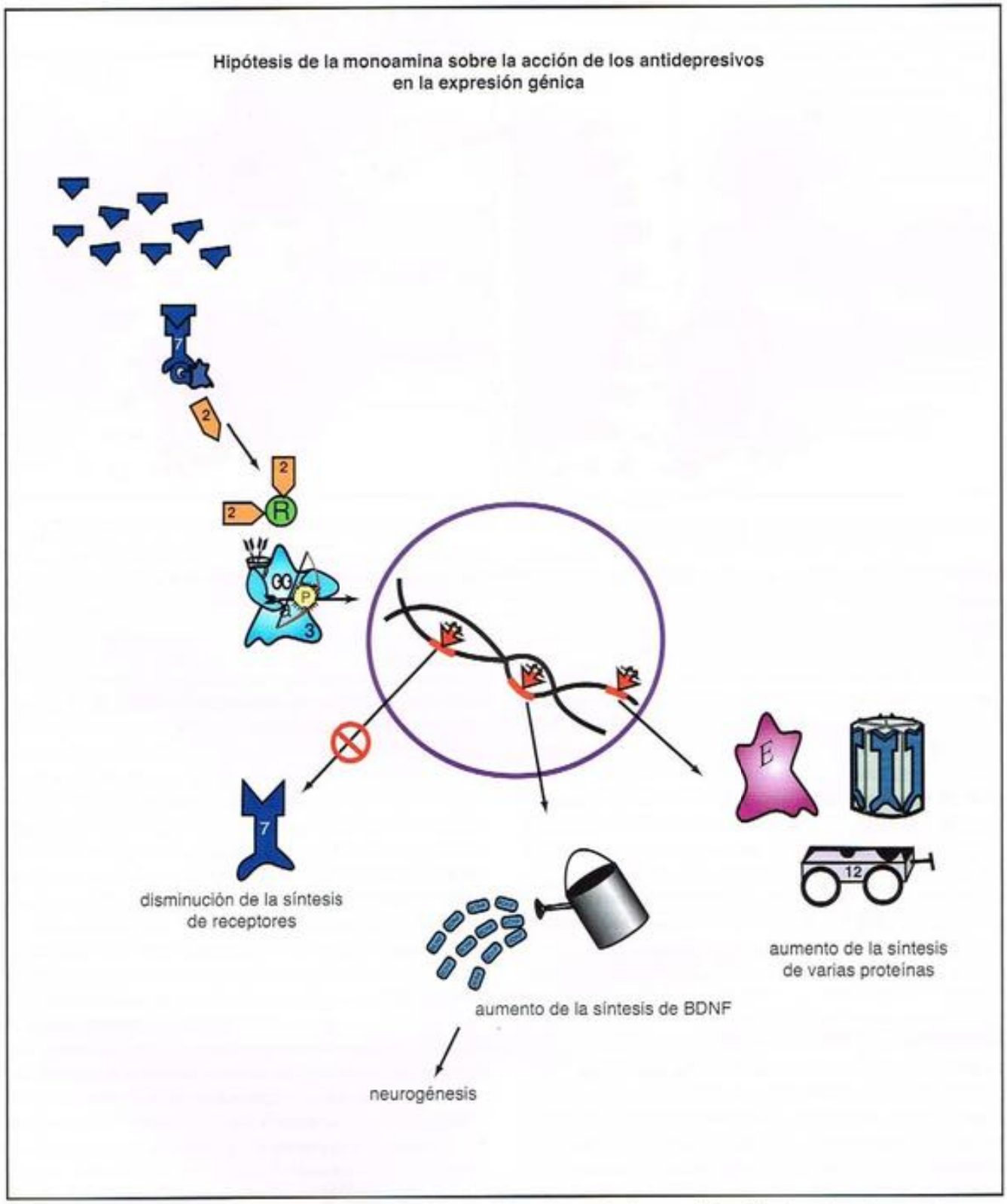



**Figura 7-10. Hipótesis de la monoamina en la acción de los antidepresivos sobre la expresión génica.** Las adaptaciones en el número o sensibilidad de los receptores son probablemente debidas a alteraciones en la expresión génica, tal y como se muestra aquí. El neurotransmisor, en la parte superior, es presumiblemente incrementado por el antidepresivo. La cascada de acontecimientos consiguiente produce, en último término, un cambio de la expresión de genes críticos dirigida a provocar la respuesta antidepresiva. Esto incluye la regulación a la baja de algunos genes, de forma que haya una disminución en la síntesis de receptores, así como una regulación al alza de otros, y así tiene lugar un incremento en la síntesis de proteínas críticas, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

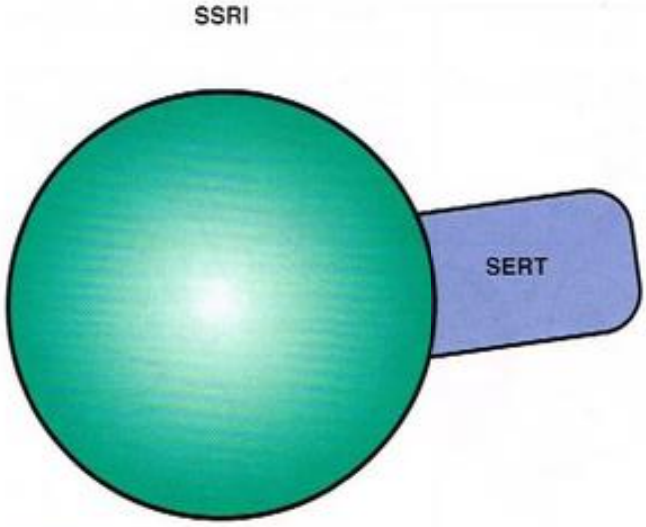



**Figura 7-11. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Aquí se muestra un icono que representa la característica esencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), a saber, la inhibición de la recaptación de serotonina. Aunque los seis miembros de este grupo tienen propiedades farmacológicas únicas, todos ellos comparten la propiedad común de inhibir el transportador de serotonina (SERT).

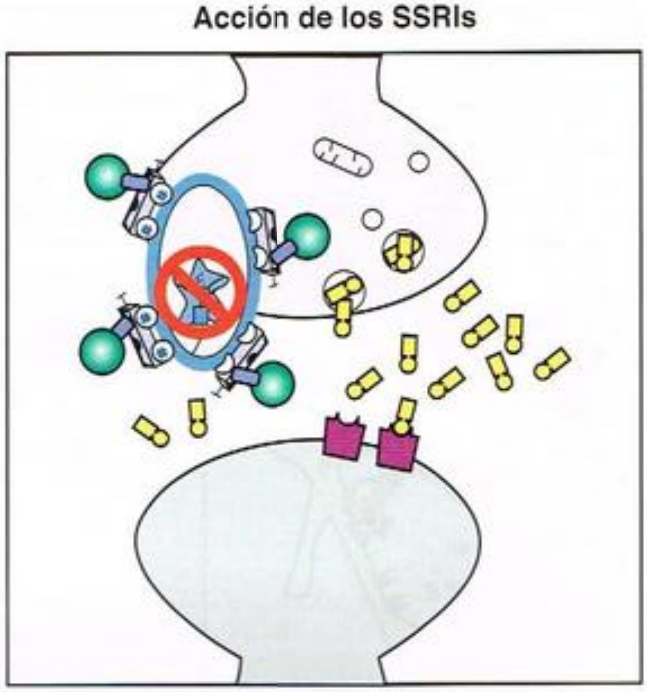



**Figura 7-12. Acción de los SSRIs.** En este dibujo, la porción del inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) de la molécula del SSRI está insertada en la bomba de recaptación de serotonina (el transportador de serotonina o SERT), bloqueándolo y ocasionando el efecto antidepresivo.

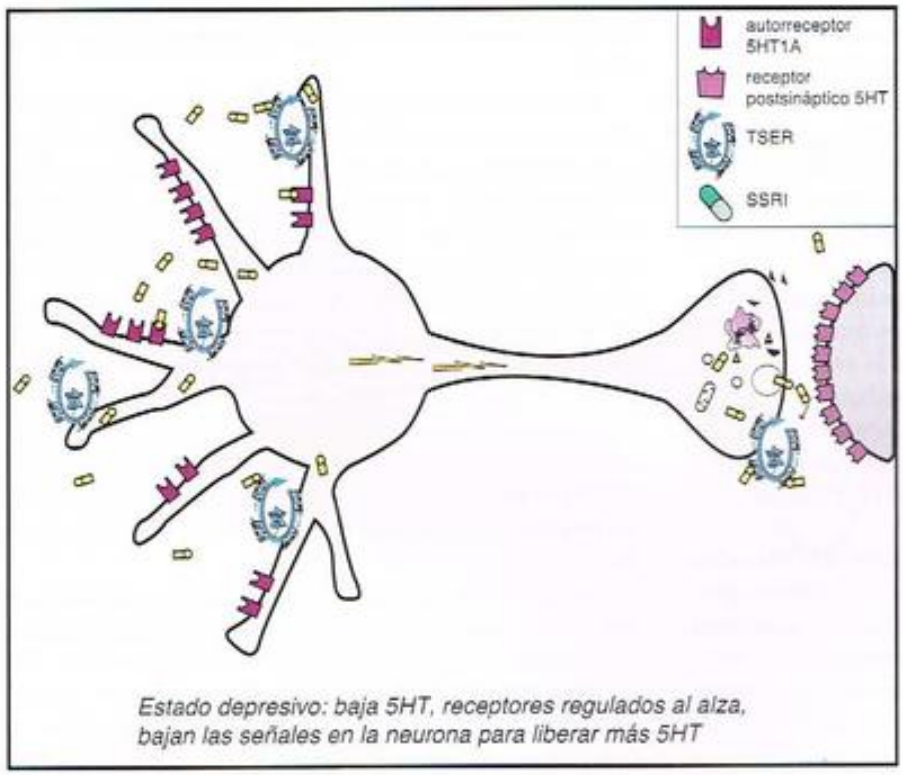



**Figura 7-13. Mecanismo de acción de los SSRIs, parte 1.** Aquí se ilustra una neurona serotoninérgica (5HT) en un paciente deprimido. En la depresión, se teoriza que la neurona 5HT tiene un déficit relativo del neurotransmisor 5HT. También, el número de receptores 5HT es regulado al alza, incluyendo los autorreceptores presinápticos $5HT_{1A}$, así como los 5HT receptores.

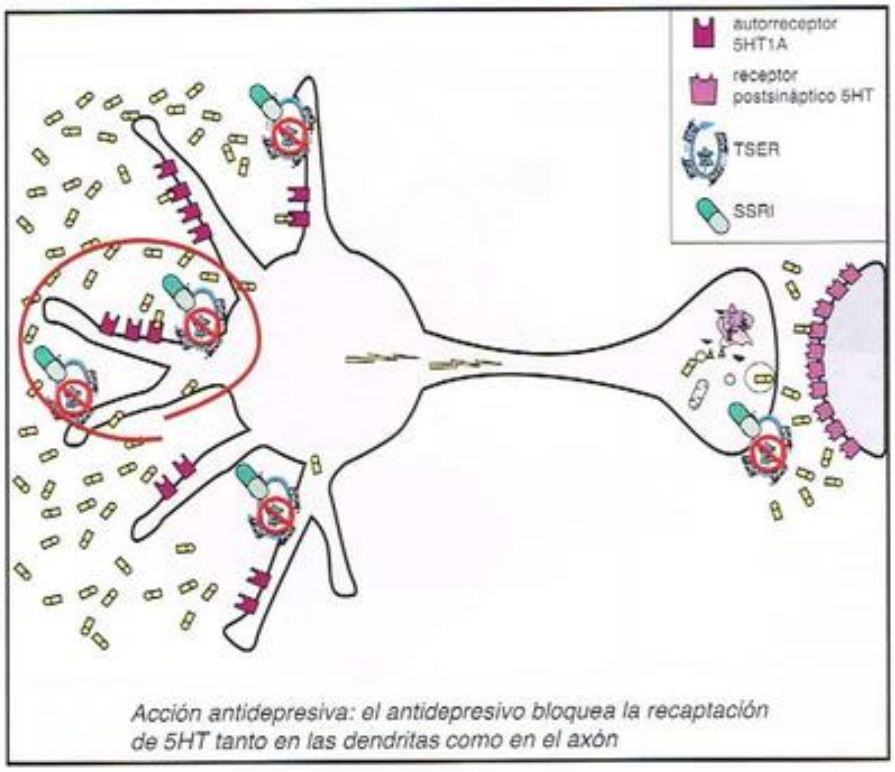



**Figura 7-14. Mecanismo de acción de los SSRIs, parte 2.** Cuando se administra un SSRI, este bloquea inmediatamente la bomba de recaptación de serotonina (ver el icono del fármaco SSRI bloqueando la bomba de recaptación, o transportador de serotonina, SERT). Sin embargo, inicialmente, esto solo ocasiona una elevación de serotonina en el área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica (izquierda) y escasa en el terminal axónico (derecha).

mucho más en el área somatodendrítica localizada en el rafe mesencefálico (a la izquierda en la Figura 7-14), debido al bloqueo allí del SERT, más que en áreas del cerebro donde terminan los axones (a la derecha en la Figura 7-14).

El área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica es, por tanto, donde primero aumenta la 5HT (a la izquierda en la Figura 7-14). Los receptores serotoninérgicos en esta área cerebral son farmacológicamente $5HT_{1A}$, como explicamos en el Capítulo 5 e ilustramos en la Figura 5-25. Cuando los niveles de serotonina aumentan en el área somatodendrítica, estimulan los autorreceptores $5HT_{1A}$ próximos (también a la izquierda en la Figura 7-14). Estas acciones farmacológicas inmediatas obviamente no pueden explicar las acciones terapéuticas aplazadas de los SSRIs. Sin embargo, pueden explicar los efectos secundarios ocasionados cuando se inicia el tratamiento con SSRI.

Con el tiempo, la acción de los niveles 5HT elevados sobre los autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos producen una regulación a la baja de estos autorreceptores así como su desensibilización (a la izquierda en Figura 7-15). Esta desensibilización ocurre porque el incremento de 5HT es detectado por estos receptores presinápticos $5HT_{1A}$, y esta información es enviada al núcleo celular de la neurona serotoninérgica. La reacción del genoma a esta información es dar instrucciones que provocan que estos mismos receptores sean desensibilizados a lo largo del tiempo. El curso temporal de la desensibilización corresponde con el inicio de la acción terapéutica de los SSRIs.

Una vez que los autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos son desensibilizados, la 5HT no puede continuar inhibiendo de forma efectiva su propia liberación. Dado que la 5HT ya no sigue inhibiendo su propia liberación, la neurona serotoninérgica queda, por tanto, desinhibida (Figura 7-16). El resultado de esto es una oleada de liberación de 5HT y un incremento del flujo de impulso neuronal (mostrado como un rayo en la Figura 7-16 y liberación de serotonina en el terminal axónico de la derecha). Esto es otra forma de decir que la liberación de serotonina está "encendida" en los terminales axónicos. La serotonina que fluye ahora desde distintas proyecciones de las vías serotoninérgicas en el cerebro es lo que teóricamente media las diversas acciones de los SSRIs.

Mientras que los autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos son desensibilizados (Figura 7-15), la serotonina se acumula en las sinapsis (Figura 7-16) y provoca que los receptores postsinápticos serotoninérgicos se desensibilicen también (Figura 7-17, a la derecha). Estos receptores serotoninérgicos postsinápticos envían información al núcleo celular de la neurona *postsináptica* sobre la que actúa la serotonina (en el extremo derecho

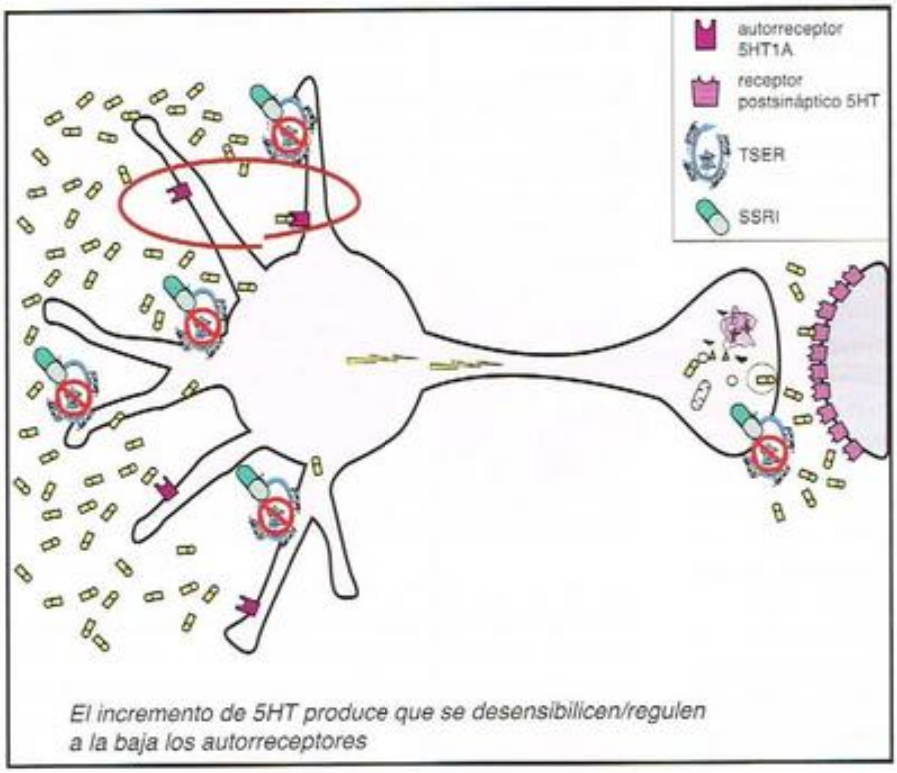



**Figura 7-15. Mecanismo de acción de los SSRIs, parte 3.** La consecuencia del incremento de serotonina en la parte somatodendrítica de la neurona serotoninérgica, mostrada en la Figura 7-14, es que los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ se desensibilizan o se regulan a la baja (círculo rojo).

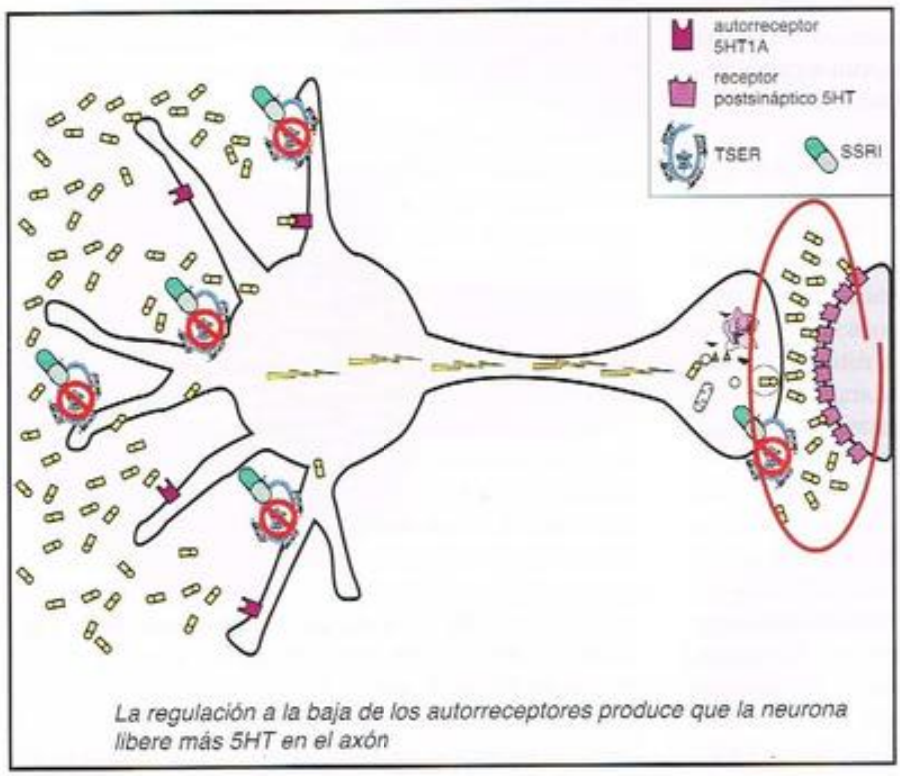



**Figura 7-16. Mecanismo de acción de los SSRIs, parte 4.** Una vez que se regulan a la baja los receptores somatodendríticos, como se muestra en la Figura 7-15, no hay más inhibición del impulso de flujo en la neurona serotoninérgica (5HT). Por tanto, el impulso de flujo neuronal se activa. La consecuencia es la liberación de 5HT en el axón terminal (círculo rojo). Sin embargo, esta liberación tiene un desfase respecto a la liberación incrementada en áreas somatodendríticas de la neurona serotoninérgicas 5HT, lo que se muestra en la Figura 7-14. Este desfase es el resultado del tiempo que tarda la 5HT somatodendrítica en regular a la baja los autorreceptores $5HT_{1A}$ y activar el impuso de flujo neuronal en la neurona serotoninérgica. Este desfase puede explicar por qué los antidepresivos no aportan una remisión inmediata de la depresión. También es la razón por la que el mecanismo de acción de los antidepresivos puede ser relacionado con el incremento del impulso de flujo neuronal en neuronas serotoninérgicas, con una elevación de 5HT en los terminales axónicos antes de que los SSRIs puedan ejercer sus efectos antidepresivos.

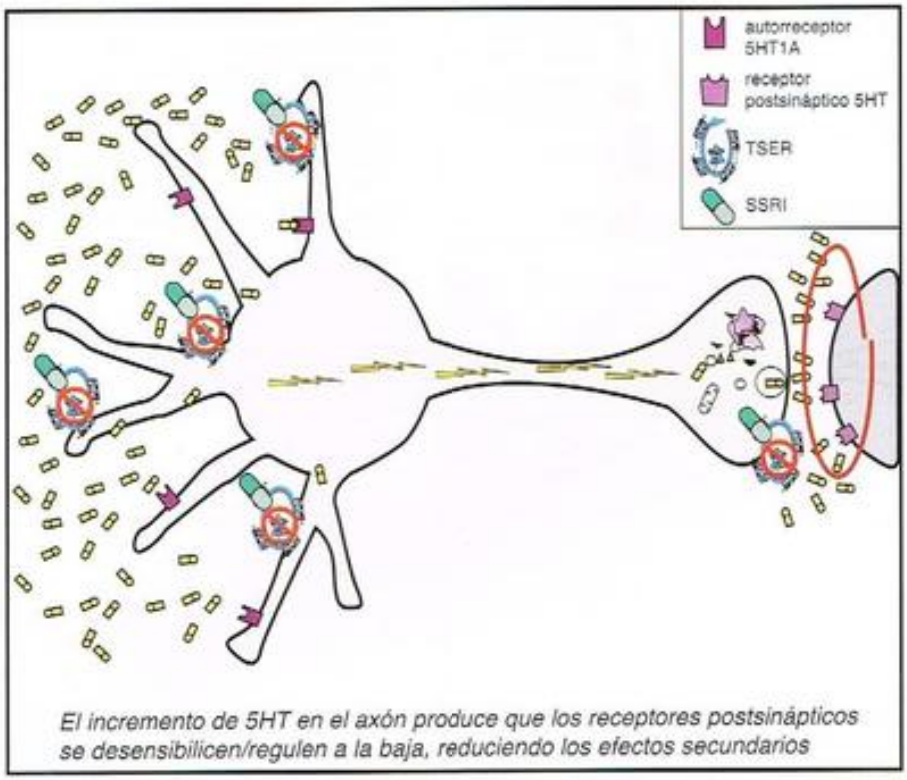



**Figura 7-17. Mecanismos de acción de los SSRIs, parte 5.** Finalmente, una vez los SSRIs han bloqueado la bomba de recaptación (o transportador de serotonina, SERT, en la Figura 7-14), incrementando la 5HT somatodendrítica (Figura 7-14), desensibilizando los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ (Figura 7-15), activando el impulso neuronal (Figura 7-16), e incrementando la liberación de 5HT desde terminales axónicos (Figura 7-16), el paso final (mostrado aquí) puede ser la desensibilización de los receptores 5HT. Esta desensibilización puede mediar la reducción de los efectos secundarios de los SSRIs una vez se desarrolla tolerancia.

Figura 7-17). La reacción del genoma de la neurona postsináptica es también dar instrucciones para a su vez regular a la baja o desensibilizar estos receptores. El curso temporal de la desensibilización corresponde con el inicio de la tolerancia a los efectos secundarios de los SSRIs (Figura 7-17).

Esta teoría sugiere un mecanismo farmacológico en cascada a través del cual los SSRIs ejercen sus acciones terapéuticas: a saber, potente, aunque desfasada, desinhibición de la liberación de serotonina en vías clave del cerebro. Además, los efectos secundarios son hipotéticamente causados por los efectos agudos de la serotonina en las vías y receptores no deseados. Por último, los efectos secundarios pueden atenuarse a lo largo del tiempo por la desensibilización de muchos receptores que los median.

## Propiedades únicas de cada SSRI: los no tan selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina

Aunque los seis SSRI comparten claramente el mismo mecanismo de acción, perfiles terapéuticos y de efectos secundarios, a menudo pacientes concretos reaccionan muy diferente con un SSRI que con otro. Este no se observa generalmente en los ensayos clínicos donde las diferencias entre dos SSRI del grupo son difíciles de ver tanto a nivel de eficacia como de efectos secundarios. Más bien estas diferencias son apreciadas por los prescriptores cuando tratan a sus pacientes individualmente, donde algunos de ellos experimentan respuesta terapéutica a un SSRI y no a otros, y otros pacientes toleran un SSRI y no otros.

Si el bloqueo del SERT explica las acciones compartidas clínicas y farmacológicas, ¿qué explica sus diferencias? Aunque no hay una explicación general aceptada que responda sobre fenómenos clínicos, tales como la diferente eficacia o tolerabilidad, comúnmente observados en pacientes individuales con los diversos SSRI, tiene sentido considerar las características farmacológicas únicas de los seis SSRI que no son compartidas entre ellos como opciones para explicar el amplio rango de reacciones individuales a los diferentes SSRI (Figuras 7-18 a 7-23). Cada SSRI tiene acciones farmacológicas secundarias aparte del bloqueo SERT, y no hay dos SSRI con características farmacológicas secundarias iguales. Aún está por demostrar si los diferentes perfiles de unión pueden explicar las diferencias en eficacia y tolerabilidad en cada paciente. Sin embargo, esto lleva a generar hipótesis sugerentes y da una base racional a los psicofarmacólogos para poder probar más de uno de estos agentes en lugar de pensar que "son todos iguales". Algunas veces solo un ensayo empírico de los diferentes SSRI llevará a la mejor elección de fármaco para el paciente individual.

## Fluoxetina: un SSRI con propiedades de antagonismo $5HT_{2C}$

Este SSRI tiene acciones antagonistas $5HT_{2C}$, las cuales pueden explicar muchas de sus propiedades clínicas únicas (Figura 7-18). El antagonismo $5HT_{2C}$ se explica en el Capítulo 5 y se ilustra en las Figuras 5-52A y 5-52B. Entre otros antidepresivos con propiedades de antagonistas $5HT_{2C}$ se incluye la mirtazapina y la agomelatina; varios antipsicóticos atípicos incluida la quetiapina con propiedades antidepresivas probadas, así como la olanzapina, asenapina y clozapina, también tienen potentes acciones antagonistas $5HT_{2C}$. El bloqueo de la acción de la serotonina en los receptores $5HT_{2C}$ desinhibe (es decir, refuerza) la liberación de NE y DA (Figura 5-52B). El antagonismo $5HT_{2C}$ puede contribuir no solo a las acciones terapéuticas de la fluoxetina sino también a su perfil de tolerabilidad.

Las buenas noticias derivadas de esta acción son que es generalmente activadora y puede ser el porqué muchos pacientes, incluso desde la primera dosis, detectan una mayor energía y un efecto de reducción de la fatiga con la fluoxetina, mejorando asimismo la concentración y la atención. Este mecanismo es quizá más adecuado para pacientes con afecto positivo reducido, hipersomnia y retraso psicomotor, apatía y fatiga (Figura 6-46). La fluoxetina también está aprobada en algunos países en combinación con la olanzapina para el tratamiento de la depresión unipolar resistente al tratamiento y para la depresión bipolar. Dado que la olanzapina también tiene accionas antagonistas $5HT_{2C}$ (Figura 5-46), su suma a la fluoxetina podría reforzar la liberación de DA y NE en el córtex para mediar las acciones antidepresivas de esta combinación. El antagonismo $5HT_{2C}$ también puede contribuir al efecto antibulimia de dosis superiores de fluoxetina, el único SSRI aprobado para el tratamiento de este trastorno alimentario.

Las malas noticias son que el antagonismo $5HT_{2C}$ puede ser activante por lo que estas acciones de la fluoxetina podrían contribuir a que este agente resulte menos adecuado para pacientes con agitación, insomnio y ansiedad, que podrían experimentar una activación no deseada, e incluso un ataque de pánico si se añade otro agente que los active aún más.

Otras propiedades únicas de la fluoxetina (Figura 7-18) son el bloqueo débil de la recaptación de norepinefrina, que puede ser relevante a dosis muy elevadas. La fluoxetina tiene también una vida media larga (dos a tres días) y su metabolito activo aún mayor (dos semanas). Esta vida media larga le confiere la ventaja de disminuir las reacciones de abstinencia observadas con la interrupción de algunos SSRI, pero también significa que lleva un tiempo prolongado el limpiar el fármaco y su metabolito activo después de retirar la fluoxetina y esto impide el uso inmediato de otros agentes, tales como los inhibidores de la MAO. La fluoxetina está disponible no solo en una formulación de una única toma diaria, sino también semanal.

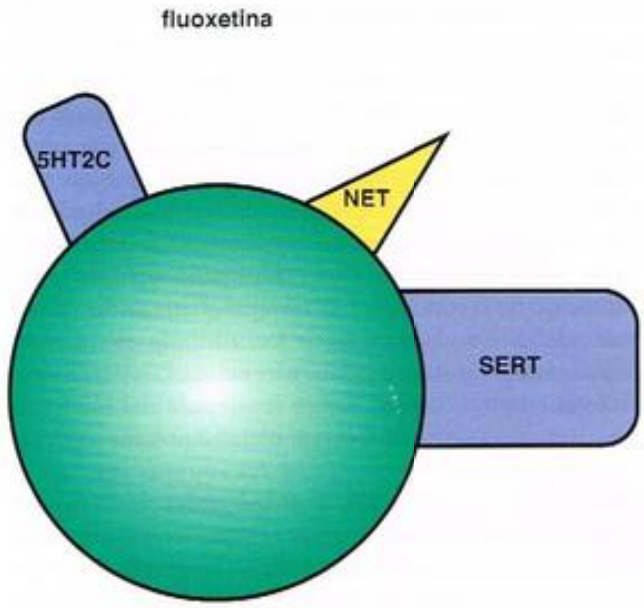



**Figura 7-18. Fluoxetina.** Además de la inhibición de la recaptación de serotonina la fluoxetina inhibe la recaptación de norepinefrina (NRI) y tiene acciones antagonistas serotoninérgicas 2C ($5HT_{2C}$). Los efectos activadores de la fluoxetina pueden ser por sus acciones sobre los receptores serotoninérgicos 2C. La inhibición de la recaptación de norepinefrina puede ser clínicamente relevante solo a dosis elevadas. La fluoxetina también inhibe el CYP 2D6 y 3A4.

## Sertralina: un SSRI con inhibición del transportador de dopamina (DAT)

Este SSRI tiene dos mecanismos posibles que lo diferencian: la inhibición del transportador de dopamina (DAT) y la unión a receptores Sigma1 ($\sigma_1$) (Figura 7-19). Las acciones inhibidoras sobre el DAT son controvertidas al ser más débiles que las acciones inhibidoras del SERT, lo que hace que algunos expertos afirmen que no hay suficiente ocupación del DAT como para que sea clínicamente relevante. Sin embargo, como veremos más adelante en este capítulo cuando hablemos de los inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina (NDRIs), no parece claro que sea preciso un nivel elevado de ocupación o incluso que sea deseable para que se alcancen efectos antidepresivos Es decir, quizá una pequeña cantidad de inhibición DAT sea suficiente para producir una mejoría sobre la energía, motivación y concentración, especialmente cuando se le añade otra acción como la inhibición SERT. De hecho, la inhibición DAT de alto impacto es el efecto de los estimulantes reforzadores tales como la co-

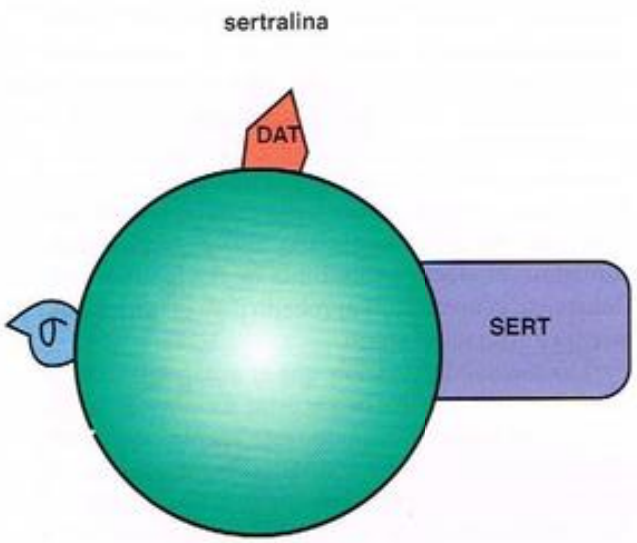



**Figura 7-19. Sertralina.** La sertralina tiene inhibición de la recaptación de dopamina (IRD) y unión a receptores $\sigma_1$, además de su acción inhibidora de la recaptación de serotonina (SRI). Se desconoce la relevancia clínica de su IRD, aunque puede mejorar la motivación, la energía y la concentración. Sus acciones sigma pueden contribuir a sus acciones ansiolíticas y ser útiles también en pacientes con depresión psicótica.

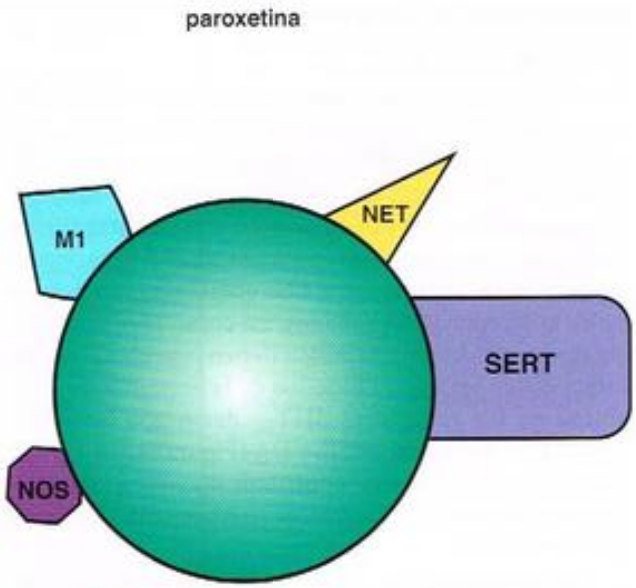



**Figura 7-20. Paroxetina.** Además de sus acciones de SRI, la paroxetina tiene acciones anticolinérgicas suaves (M1) que pueden tranquilizar e incluso sedar, acciones débiles sobre la recaptación de NE (NRI), la cuales pueden contribuir a sus acciones antidepresivas, e inhibición de la enzima óxido nitroso sintetasa (NOS) que puede contribuir a la disfunción sexual. También es un potente inhibidor del CYP 2D6.

caína y el metilfenidato, y no sería deseable en un antidepresivo.

Anecdóticamente, los clínicos han observado las acciones suaves y deseables de la sertralina en pacientes con "depresión atípica", mejorando los síntomas de hipersomnia, baja energía y reactividad emocional. Una combinación preferida por algunos clínicos es añadir bupropion a la sertralina (es decir, Wellbutrin® a Zoloft®, conocido como "Welloft"), sumando los efectos inhibitorios DAT débiles de cada fármaco. Los clínicos han observado también la sobreactivación de algunos pacientes con ataques de pánico con la sertralina, por lo que se requiere un ajuste de dosis más lento en algunos pacientes con síntomas de ansiedad. Todas estas acciones de la sertralina son consistentes con las acciones inhibidoras DAT débiles y contribuyen a cartera de acciones clínicas. Las acciones $\sigma_1$ de la sertralina aún no son entendidas del todo, pero pueden contribuir a sus efectos ansiolíticos y sobre todo a sus efectos sobre la depresión psicótica y delirante, donde la sertralina puede tener ventajas terapéuticas frente a otros SSRI. Las acciones $\sigma_1$ pueden contribuir tanto a los efectos ansiolíticos como antipsicóticos, tal y como veremos más adelante en el apartado dedicado a la fluvoxamina.

### Paroxetina: un SSRI con acciones muscarínicas anticolinérgicas e inhibidoras del transportador de NE (NET)

Este antidepresivo es el preferido por muchos clínicos para los pacientes con síntomas de ansiedad. Tiende a producir más tranquilidad, incluso sedación, de forma temprana durante el tratamiento, en comparación con las acciones más activadoras previamente vistas de la fluoxetina y la sertralina. Quizá las acciones suaves anticolinérgicas de la paroxetina contribuyan a este perfil clínico (Figura 7-20). La paroxetina tiene también propiedades inhibidoras del NET débiles, lo cual podría contribuir a su eficacia en la depresión, especialmente a dosis altas. Las ventajas de la inhibición dual de la recaptación de serotonina más norepinefrina se describen más adelante en la sección de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). Es posible que la inhibición débil o moderada del NET con paroxetina pueda contribuir de manera notable a sus acciones antidepresivas.

La paroxetina es un potente inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, la cual podría contribuir, especialmente en el hombre, a la disfunción sexual. La paroxetina es también conocida por los efectos de abstinencia que se producen cuando hay una interrupción súbita, con síntomas como acatisia, inquietud, molestias gástricas, mareo y hormigueo, especialmente cuando la interrupción es abrupta en un tratamiento a dosis altas y tras largo tiempo. Esto es posiblemente debido no solo a las propiedades inhibidoras SERT, dado que todos los SSRIs pueden causar reacciones de abstinencia, sino que cuan-

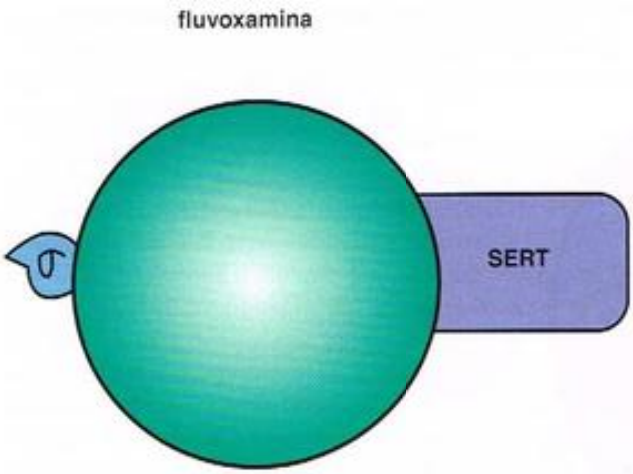



**Figura 7-21. Fluvoxamina.** Las acciones secundarias de la fluvoxamina incluyen acciones sobre los receptores $\sigma_1$ que pueden ser beneficiosas para la ansiedad y la depresión psicótica, e inhibición del CYP 1A2 y 34A.

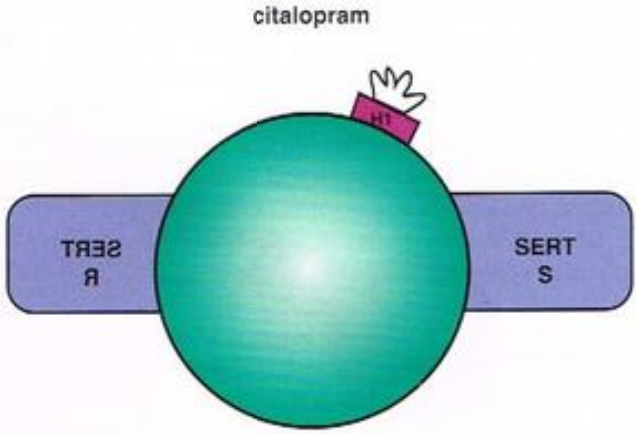



**Figura 7-22. Citalopram.** El citalopram está compuesto por dos enantiómeros, R y S. La forma R tiene propiedades antihistamínicas débiles y es un débil inhibidor del CYP 2D6.

do la paroxetina es rápidamente retirada el efecto anticolinérgico de rebote también puede contribuir. La paroxetina está disponible en una formulación de liberación controlada, lo que puede mitigar algunos de sus efectos secundarios, incluidas las reacciones derivadas de su interrupción.

### Fluvoxamina: un SSRI con propiedades de unión al receptor $\sigma_1$

Este SSRI estuvo entre los primeros que se lanzaron para el tratamiento de la depresión a nivel mundial, pero nunca fue oficialmente aprobado para la depresión en Estados Unidos, donde se ha considerado que es más un agente para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y de los trastornos de ansiedad. Una segunda acción de la fluvoxamina, al igual que la sertralina, es la interacción con los receptores $\sigma_1$, aunque es más potente en este caso que con la sertralina (Figura 7-21). La función fisiológica de las emplazamientos de $\sigma_1$ es un misterio, en ocasiones conocido como el "enigma sigma", pero ha sido relacionado tanto con la ansiedad como con la psicosis. Aunque no está claro cómo definir un agonista o antagonista de los emplazamientos $\sigma_1$, estudios recientes sugieren que la fluvoxamina puede ser un agonista $\sigma_1$ y que esta propiedad puede contribuir a acciones farmacológicas adicionales que ayuden a explicar las bien conocidas propiedades ansiolíticas de la fluvoxamina. La fluvoxamina ha mostrado también acciones terapéuticas sobre la depresión psicótica y delirante donde, al igual que la sertralina, puede tener ventajas sobre otros SSRI.

La fluvoxamina está disponible hoy en día en una formulación de liberación controlada, que permite la administración en dosis única diaria, a diferencia de la formulación de liberación inmediata, cuya corta vida media hace que sea una administración en dos tomas diarias. Además, estudios recientes con la formulación de liberación controlada muestran resultados impresionantes en la remisión del trastorno obsesivo compulsivo y de ansiedad social, así como posiblemente menos sedación asociada a los picos de la dosis.

### Citalopram: un antidepresivo con un enantiómero especular "bueno" y uno "malo"

Este SSRI está compuesto por dos enantiómeros, R y S, cada uno de las cuales es la imagen especular del otro (Figura 7-22). La mezcla de estas formas es conocida como citalopram racémico o simplemente como citalopram y tiene propiedades antihistamínicas suaves localizadas en el enantiómero R (Figura 7-22). El citalopram racémico es uno de los SSRIs mejor tolerado generalmente y se ha encontrado que es útil en el tratamiento de la depresión en ancianos. Sin embargo, tiene acciones algo inconsistentes a dosis bajas, requiriendo a menudo incrementos de dosis para optimizar el tratamiento (lo cual tiene limitaciones por el potencial de prolongación del QTc). Por ello, se cree que puede no ser favorable que citalopram contenga el enantiómero R. Esto puede ser debido a un descubrimiento reciente que sugiere que la forma R puede ser farmacológicamente activa sobre el SERT de forma que no lo inhibe sino que de hecho interfiere con la capacidad de la forma S de inhibirlo. Esto puede conducir a una inhibición reducida del SERT, 5HT sináptica reducida y posiblemente a acciones en red reducidas, especialmente a bajas dosis.

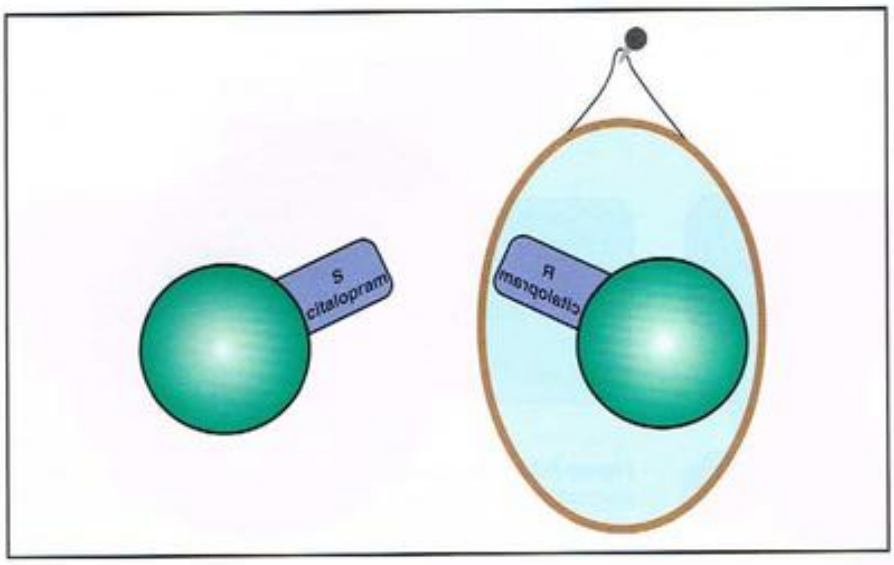



**Figura 7-23. Escitalopram.** Los enantiómeros R y S de citalopram son imágenes especulares el uno del otro, pero tienen propiedades clínicas ligeramente distintas. El enantiómero R tiene propiedades antihistaminérgicas débiles y débil inhibición de CYP 2D6, mientras que el enantiómero S no tiene estas propiedades. También pueden diferir en sus efectos en el SERT. El enantiómero S de citalopram ha sido desarrollado y comercializado como el antidepresivo escitalopram.

### Escitalopram: la quintaesencia de los SSRIs

La solución para mejorar las propiedades del citalopram racémico es eliminar la forma R del enantiómero no deseada. El fármaco resultante es el conocido como escitalopram, dado que solo contiene el enantiómero activo S puro (Figura 7-23). Esto parece eliminar las propiedades antihistamínicas, y se anulan las restricciones de dosis para evitar la prolongación del QTc. Además, la retirada de la forma R hace que sea predecible la eficacia con la dosis más baja de escitalopram. El escitalopram es, por tanto, el SSRI para el que la inhibición pura del SERT tendría mayor probabilidad de explicar casi todas sus acciones farmacológicas. El escitalopram está considerado quizá como el SSRI mejor tolerado con las menores interacciones farmacológicas mediadas por el CYP.

## Agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs)

Un nuevo antidepresivo introducido en EE. UU. es la vilazodona, que combina inhibición SERT con una segunda propiedad: agonismo parcial $5HT_{1A}$. Por este motivo, la vilazodona es considerada un SPARI (agonista parcial/inhibidor de la recaptación de serotonina) (Figura 7-24). La combinación de la inhibición de la recaptación de serotonina con agonismo parcial $5HT_{1A}$ es conocida desde hace mucho tiempo por reforzar las propiedades antidepresivas y la tolerabilidad de SSRIs/SNRIs en algunos pacientes. Aunque la vilazodona es el único agente selectivo aprobado solo para estas dos acciones, la inhibición del SERT combinada con agonismo parcial $5HT_{1A}$ ha sido lograda en el pasado añadiendo antipsicóticos atípicos con acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ como la quetiapina o el aripiprazol a los SSRIss/SNRIs (explicado en el Capítulo 5: ver Figuras 5-47 y 5-62). La administración de la vilazodona, sin embargo, no es

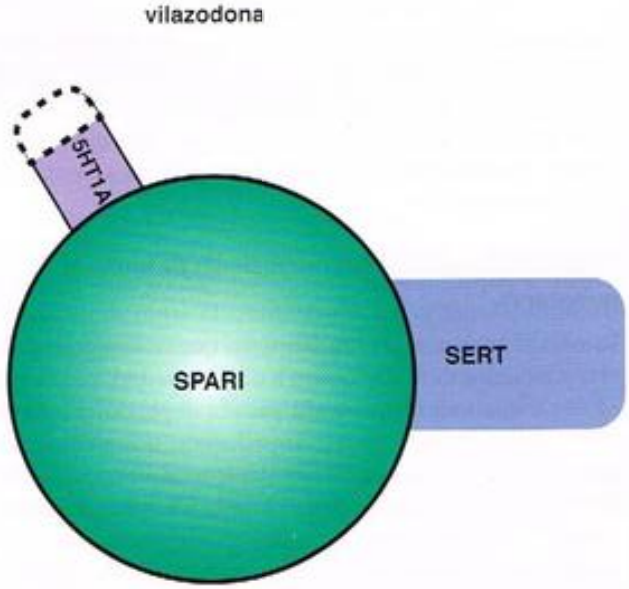



**Figura 7-24. Vilazodona.** La vilazodona es un agonista parcial del receptor $5HT_{1A}$ y también inhibe la recaptación de serotonina; así, se lo denomina agonista parcial/inhibidor de la recaptación de serotonina (SPARI). Sus efectos en los receptores $5HT_{1A}$ son iguales o más potentes que sus efectos en los transportadores de serotonina.

completamente idéntica a esta opción dado que los antipsicóticos atípicos pueden tener muchas acciones farmacológicas adicionales, algunas deseables y otras no (Figuras 5-47 y 5-62).

Las acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ más la inhibición del SERT también se pueden obtener reforzando los SSRIss/SNRIs con el agonista parcial de $5HT_{1A}$, buspirona. Sin embargo, esto no es idéntico a las acciones de la vilazodona dado que la buspirona y su metabolito activo, 6-hidroxibuspirona, son agonistas parciales de $5HT_{1A}$s más débiles que la vilazodona y se cree que ocupan menos receptores $5HT_{1A}$, durante menos tiempo dentro de las dosis administradas clínicamente que la vilazodona. La buspirona y la 6-hidroxibuspirona también se unen a receptores $5HT_{1A}$ con menor afinidad que la propia 5HT, mientras la vilazodona se une a receptores $5HT_{1A}$ con mayor afinidad que 5HT. Esto apunta a que la administración de buspirona como agente de refuerzo a un SSRI/SNRI probablemente da lugar a una ocupación del receptor $5HT_{1A}$ que se da más sólidamente en estados de bajos niveles de 5HT y no tan sólidamente en estados de altos niveles de 5HT, mientras la administración de vilazodona da lugar a la unión de receptores $5HT_{1A}$ incluso en presencia de 5HT. Otra diferencia entre la buspirona más un SSRI/SNRI *versus* vilazodona es que cuando la buspirona refuerza a un SSRI, esta es generalmente dosificada de modo que en torno a un 10-20% de receptores $5HT_{1A}$ tengan una ocupación y el SSRI es dosificado de modo que se bloquee en torno al 80% de los SERTs. Por otro lado, los estudios de captación de neuroimagen en humanos sugieren que la vilazodona es dosificada de modo que SERTs y receptores $5HT_{1A}$ tengan una ocupación del 50%. Se desconoce si esto supone diferencias clínicamente significativas entre la administración de monoterapia de vilazodona y el refuerzo de SSRIs/SNRIs con buspirona, pero podría tener que ver con la aparente menor incidencia de disfunción sexual con vilazodona que con SSRIs solos o con el refuerzo de la buspirona. No es seguro si la eficacia reforzada de buspirona combinada con SSRIs para la depresión demostrada en ensayos clínicos para pacientes que no responden a monoterapia con SSRI también es aplicable a la vilazodona, ya que no se han realizado ensayos clínicos adecuados para determinarlo. En modelos animales, la adición del agonismo parcial $5HT_{1A}$ a SSRIs causa elevaciones más inmediatas y sólidas de los niveles cerebrales de 5HT que los SSRIss solos. Se cree que esto es debido al hecho de que los agonistas parciales de $5HT_{1A}$ son un tipo de "serotonina artificial" selectivo especialmente para autorreceptores $5HT_{1A}$ presinápticos somatodendríticos y que la acción de agonista parcial de $5HT_{1A}$ ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco (Figura 7-25). Así, las acciones inmediatas de agonista parcial $5HT_{1A}$ son teóricamente acumulables o sinérgicas con una in-

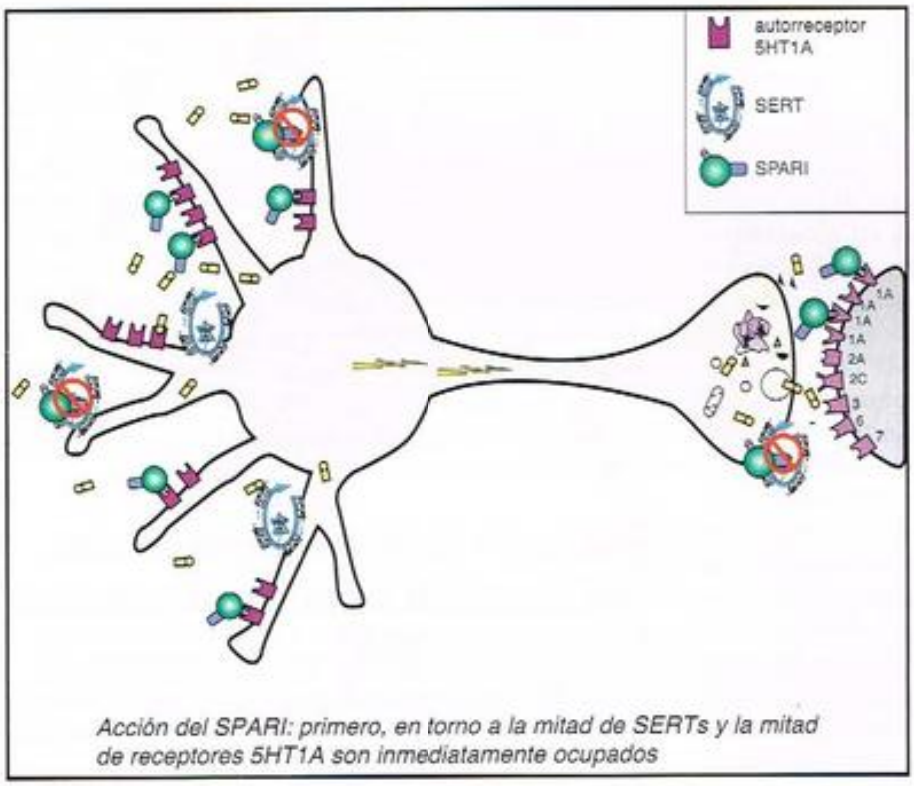



**Figura 7-25. Mecanismo de acción de agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs), parte 1.** Cuando se administra un SPARI, en torno a la mitad de transportadores de serotonina (SERTs) y la mitad de receptores de serotonina 1A ($5HT_{1A}$) son ocupados inmediatamente.

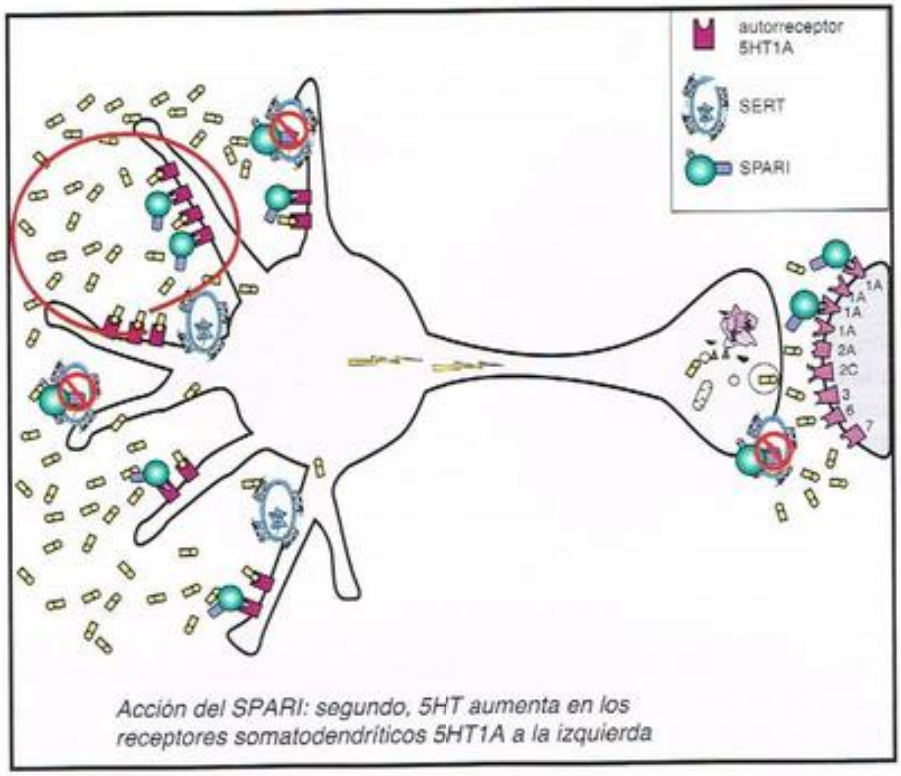



**Figura 7-26. Mecanismo de acción de los agonistas parciales/ inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs), parte 2.** El bloqueo del transportador de serotonina (SERT) hace que la serotonina aumente inicialmente en el área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica (izquierda).

hibición simultánea del SERT, dado que esto conduce a acciones más rápidas y más sólidas en los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ (Figura 7-26) que con inhibición SERT aislada (Figura 7-14), incluyendo su regulación a la baja (Figura 7-27). Hipotéticamente esto provoca una elevación más sólida y más rápida de la 5HT sináptica (Figura 7-28) de lo que es posible con SSRIs aislados (Figura 7-16). Además, el agonismo parcial $5HT_{1A}$ con el mecanismo SPARI de vilazodona tiene lugar inmediatamente en los receptores $5HT_{1A}$ postsinápticos (Figura 7-26), con acciones en estos receptores que por lo tanto son más rápidas y con un tipo diferente de estimulación respecto a las acciones desfasadas de agonista pleno de la propia serotonina cuando se incrementa por la inhibición aislada del SERT (Figura 7-16). Las acciones subsiguientes de los receptores $5HT_{1A}$ que dan lugar a un refuerzo de la liberación de dopamina (Figura 7-29), explicadas en el Capítulo 5 e ilustradas en las Figuras 5-15C y 5-16C, serían hipotéticamente responsables de la reducción observada en la disfunción sexual de pacientes con la combinación de inhibición del SERT más las acciones de agonista parcial de $5HT_{1A}$ respecto a la inhibición del SERT aislada.

Teóricamente, las acciones SPARI podrían dar lugar a un inicio más rápido del antidepresivo, si es que la rápida elevación de 5HT está vinculada a un rápido inicio del antidepresivo. Sin embargo, no hay estudios clínicos que lo respalden, porque el rápido aumento de serotonina no es bien tolerado, especialmente debido a efectos secundarios gastrointestinales, y el ajuste de la dosis debe ser ralentizado para llegar hasta la dosis plena, ralentizando también todo potencial de rápido inicio del antidepresivo. Las acciones SPARI podrían dar lugar a una mayor eficacia antidepresiva que la inhibición selectiva del SERT, tal como sugiere el refuerzo de los SSRIss con buspirona, aunque esto no ha sido aún demostrado en ensayos uno a uno de vilazodona frente a un SSRI. Finalmente, las acciones SPARI podrían resultar en una menor disfunción sexual, debido a grados menores de inhibición del SERT que SSRIs más acciones dopaminérgicas posteriores más favorables. Se ha comprobado una baja disfunción sexual para la vilazodona en ensayos controlados por placebo, pero aún no se ha probado que sea menor que en asociación con SSRIs en ensayos uno a uno.

## Recaptación de serotonina-norepinefrina. Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs)

Los SNRIs combinan la sólida inhibición del SERT de los SSRIs con diversos grados de inhibición del transportador de norepinefrina (o NET) (Figuras 7-30 a 7-33).

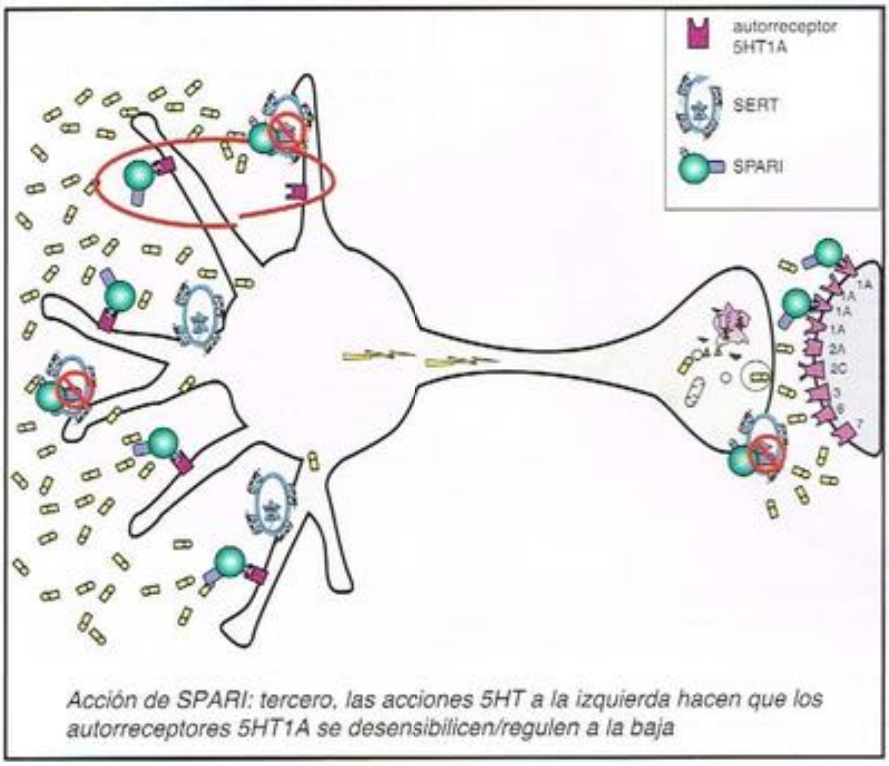



**Figura 7-27. Mecanismo de acción de los agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs), parte 3.** La consecuencia del aumento de serotonina en el área somatodendrítica de la neurona de serotonina (5HT), como se ilustra en la Figura 7-26, es que los autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos se desensibilizan o se regulan a la baja (círculo rojo).

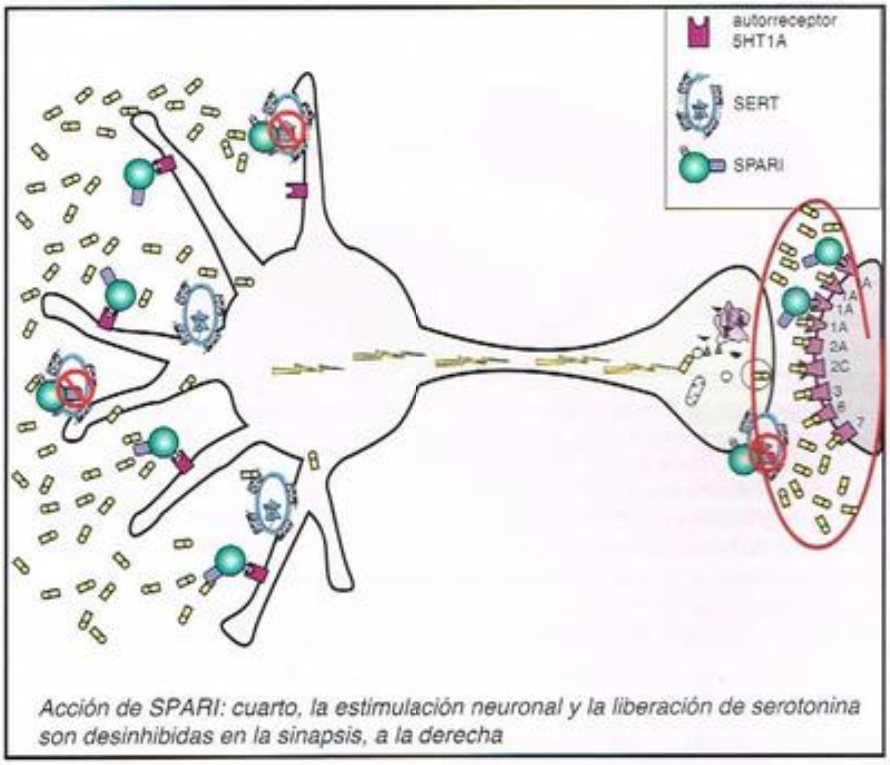



**Figura 7-28. Mecanismo de acción de los agonistas parciales/ inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs), parte 4.** Una vez que los receptores somatodendríticos se regulan a la baja, como se ilustra en la Figura 7-27, deja de haber inhibición de flujo de impulso en la neurona de serotonina (5HT). Así, el flujo de impulso neuronal queda activado. La consecuencia de esto es la liberación de 5HT en el terminal axónico (círculo rojo).

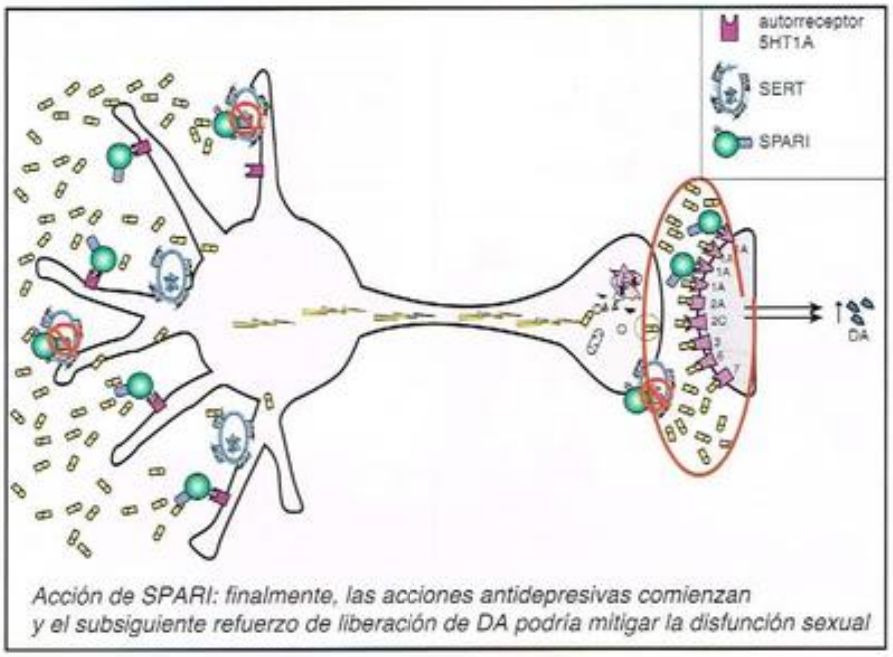



**Figura 7-29. Mecanismo de acción de los agonistas parciales/ inhibidores de la recaptación de serotonina (SPARIs), parte 5.** Finalmente, una vez que los SPARIs han bloqueado el transportador de serotonina (SERT) (Figura 7-25), aumentado la serotonina somatodendrítica (5HT) (Figura 7-26), desensibilizando los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ (Figura 7-27), activado el flujo de impulso neuronal (Figura 7-28), y aumentado la liberación de 5HT desde los terminales axónicos (Figura 7-28), el paso final (aquí mostrado, círculo rojo) sería la desensibilización de los receptores 5HT postsinápticos. Este marco temporal se correlaciona con la acción antidepresiva. Además, el predominio de acciones $5HT_{1A}$ daría lugar a un subsiguiente refuerzo de la liberación de dopamina (DA), lo cual podría mitigar la disfunción sexual.

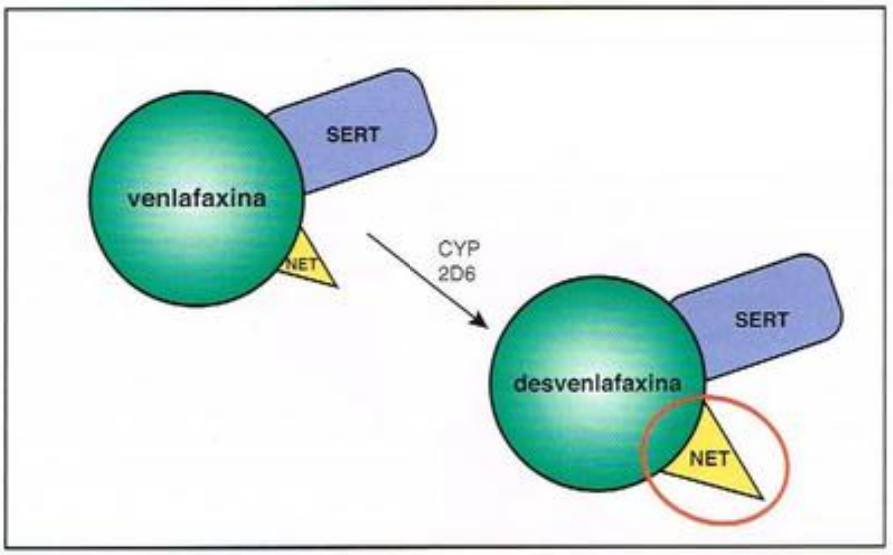



**Figura 7-30. Venlafaxina y desvenlafaxina.** La venlafaxina inhibe la recaptación de serotonina (SRI) y norepinefrina (NRI), combinando así dos mecanismos terapéuticos en un agente. Las acciones serotoninérgicas de la venlafaxina están presentes a bajas dosis, mientras sus acciones noradrenérgicas son progresivamente reforzadas conforme la dosis aumenta. La venlafaxina es convertida a su metabolito activo, desvenlafaxina, por CYP 2D6. Como la venlafaxina, la desvenlafaxina inhibe la recaptación de serotonina (IRS) y norepinefrina (NRI), pero sus acciones NRI son mayores que las IRS comparadas con la venlafaxina. La administración de venlafaxina usualmente provoca unos niveles en plasma que son la mitad de los de la desvenlafaxina; sin embargo, esto puede variar dependiendo de polimorfismos genéticos de CYP 2D6 y de si los pacientes toman fármacos inductores o inhibidores de esa enzima. De esta forma, el grado de inhibición del NET tras la administración de venlafaxina puede ser impredecible. La desvenlafaxina ahora ha sido desarrollada como un fármaco individual. Tiene una inhibición de la recaptación de norepinefrina (NRI) relativamente superior que venlafaxina, pero sigue siendo más potente en el transportador de serotonina.

Teóricamente, debería haber una ventaja terapéutica en la adición de inhibición del NET más inhibición del SERT, dado que un mecanismo añadiría eficacia al otro al ampliar el alcance de estos antidepresivos a los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica por más regiones cerebrales. Una indicación práctica de que los mecanismos monoaminérgicos duales podrían aportar mayor eficacia es el hallazgo de que el SNRI venlafaxina frecuentemente

duloxetina

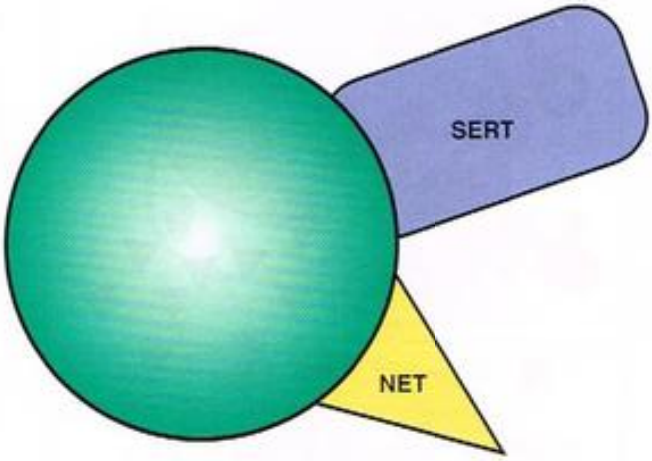



**Figura 7-31. Duloxetina.** La duloxetina inhibe la recaptación de serotonina (SRI) y norepinefrina (NRI). Sus acciones noradrenérgicas podrían contribuir a su eficacia en síntomas de dolor físico. La duloxetina es también un inhibidor de CYP 2D6.

milnacipran

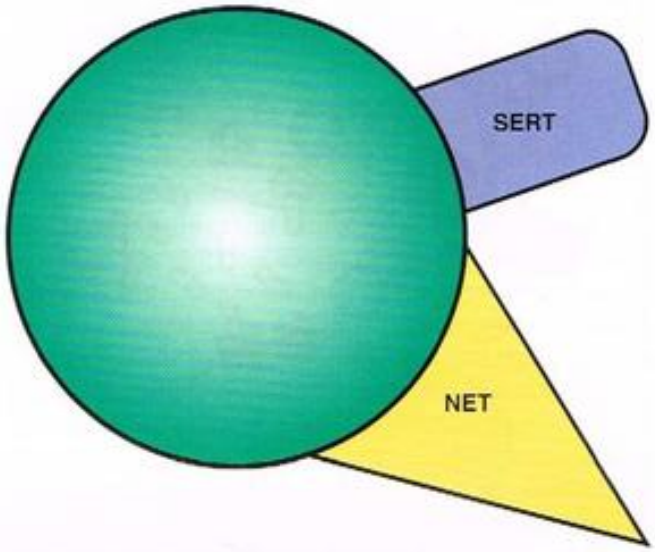



**Figura 7-32. Milnacipran.** El milnacipran inhibe la recaptación de serotonina (SRI) y norepinefrina (NRI) pero es un inhibidor más potente del transportador de norepinefrina (NET) que del transportador de serotonina (SERT). Su sólida inhibición NET podría contribuir a su eficacia en síntomas de dolor físico.

parece tener mayor eficacia antidepresiva conforme la dosis aumenta, teóricamente debido al aumento progresivo de inhibición NET conforme se aumenta la dosis (es decir, la "estimulación" noradrenérgica). Clínicos y expertos actualmente debaten si las tasas de remisión son mayores con SNRI en comparación con los SSRIs o qué SNRI es más efectivo para ayudar a pacientes que no han respondido a SSRI. Un área donde los SNRIs han establecido una clara eficacia a diferencia de los SSRIss es en el tratamiento de síndromes de dolor múltiple. Los SNRIs también pueden tener mayor eficacia que los SSRIss en el tratamiento de síntomas vasomotores relacionados con la perimenopausia, aunque esto no está tan bien establecido.

## La inhibición del NET incrementa la liberación de dopamina en el córtex

Aunque los SNRI son comúnmente conocidos como agentes de "acción dual" norepinefrina-serotonina, de hecho tienen una tercera acción sobre la dopamina en el córtex prefrontal, pero en ningún otro sitio del cerebro. Por eso no son agentes con triple acción "plena", dado que no inhiben el transportador de dopamina (DAT); pero los SNRI pueden quizá ser considerados como con "dos acciones y media" y no solo dos. Es decir, los SNRI no solo estimulan la serotonina y la norepinefrina en todo el cerebro (Figura 7-33)sino también la dopamina específicamente en el córtex prefrontal (Figura 7-34). Este tercer mecanismo de liberación de dopamina en un área importante del cerebro asociada con varios síntomas de la depresión debería añadir otra teórica ventaja a la farmacología de los SNRI y a su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor.

¿Cómo la inhibición del NET libera DA en el córtex prefrontal? La respuesta aparece en la Figura 7-34. En el córtex prefrontal el NET y el SERT están presentes de forma abundante respectivamente en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas y noradrenérgicas, pero hay pocos DAT en las terminaciones dopaminérgicas de esta parte del cerebro. (Figura 7-34). La consecuencia de esto es que una vez la DA es liberada, es libre de cruzar más allá de la sinapsis (Figura 7-34A). El radio de difusión de la DA es, por tanto, más amplio (Figura 7-34) que el de NE en el córtex prefrontal (Figura 7-34B), dado que hay NET en la sinapsis NE pero no DAT en la sinapsis DA (Figura 7-34A). Esta disposición puede aumentar la importancia reguladora de la DA en el córtex prefrontal dado que puede interactuar con receptores DA en esta parte del cerebro no solo de su propia sinapsis sino también a distancia, quizá incrementando la habilidad de la DA para regular la cognición en un área entera dentro de su radio de difusión, no solo en una sinapsis aislada. Esto queda recogido en el Capítulo 1 e ilustrado en la Figura 1-7.

La acción de la DA, por tanto, no es determinada por el DAT en el córtex prefrontal sino por otros dos mecanismos. Es decir, la DA se difunde más allá de la sinap-

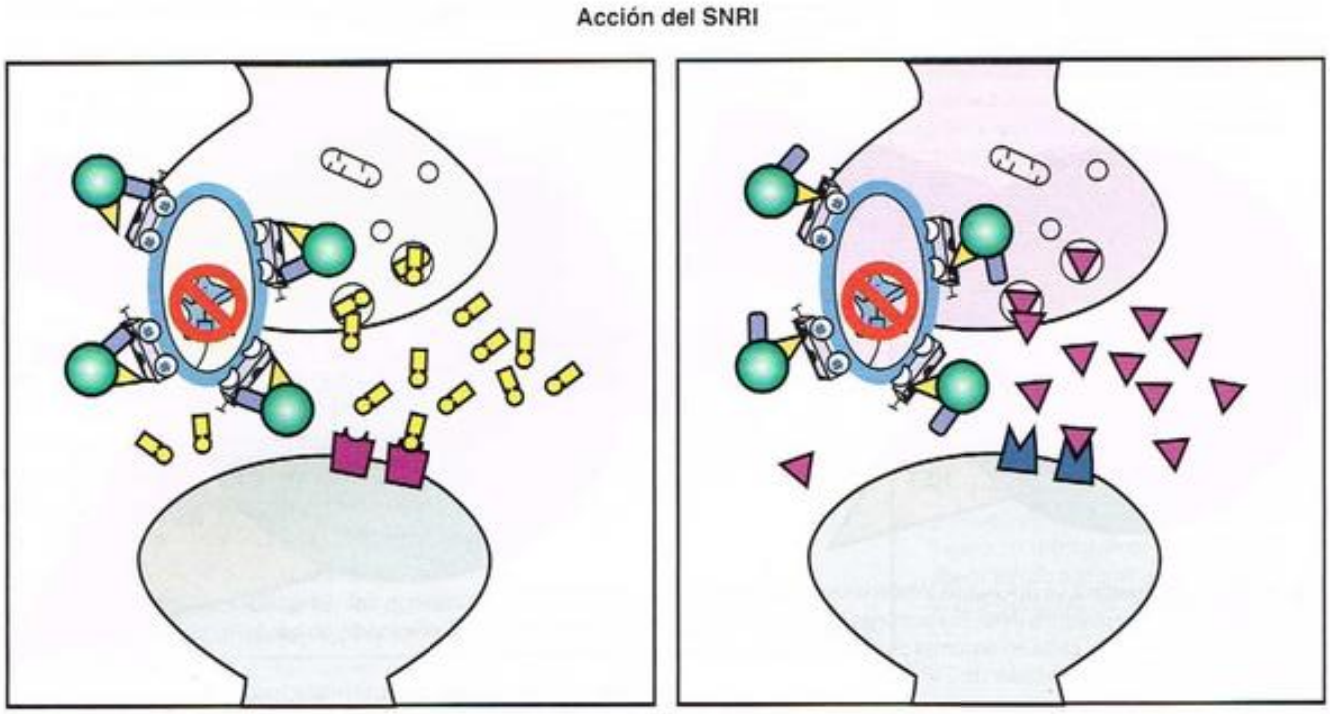



**Figura 7-33. Acciones de los SNRI.** En esta figura, se muestra la acción dual de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). Ambas porciones del SNRI, la inhibidora de la recaptación de serotonina y la de inhibición de recaptación de noradrenalina están insertadas en sus respectivas bombas de recaptación. Consecuentemente, ambas bombas son bloqueadas y el fármaco media un efecto antidepresivo.

sis hasta que encuentra la enzima COMT (enzima catecol o metil transferasa) que la degrada (Figura 4-6) o una bomba de recaptación de NE o NET que la transporta al interior de la neurona NE (Figura 7-34A). Los NET tienen de hecho una gran afinidad a la DA, mayor que a la NE, por lo que introducirán tanto NE como DA en las terminaciones nerviosas NE, interrumpiendo la acción de ambas.

Es interesante ver qué ocurre cuando el NET es inhibido en el córtex prefrontal. Como sería de esperar, su inhibición eleva los niveles de NE y su radio de difusión (Figura 7-34B). Pero algo sorprendente es que la inhibición del NET también eleva la DA y su radio de difusión (Figura 7-34C). La conclusión es que su inhibición eleva la NE y DA en el córtex prefrontal. Por tanto, los SNRI tienen "dos mecanismos y medio", liberan serotonina por todo el cerebro, liberan noradrenalina por todo el cerebro y liberan dopamina en el córtex prefrontal (pero no en otras áreas de proyección DA).

## Venlafaxina

Dependiendo de la dosis, tiene distintos grados de inhibición de la recaptación de 5HT (más potente y presente incluso a dosis bajas), *versus* recaptación de NE (potencia moderada y sólida solo a altas dosis) (Figura 7-30). Sin embargo, no tiene acciones significativas sobre otros receptores. Existe controversia sobre si la venlafaxina u otros SNRIs tienen mayor eficacia en la depresión mayor que los SSRIss, ya sea en términos de mejores tasas de remisión, remisión más sólida mantenida en el tiempo con tratamiento a largo plazo, o mayor eficacia para depresión resistente al tratamiento, pero parece plausible, dados los dos mecanismos y la estimulación de las dos monoaminas. La venlafaxina está aprobada y es ampliamente empleada también en los trastornos de ansiedad. La adición de inhibición NET probablemente influya en dos efectos secundarios: sudoración y elevación de la tensión arterial.

La venlafaxina está disponible en una presentación de liberación prolongada (venlafaxina XR), que no solo permite su administración en una única toma diaria sino que también reduce significativamente los efectos secundarios, especialmente las náuseas. A diferencia de otros fármacos psicotrópicos disponibles también en formulación de liberación prolongada, la venlafaxina XR es una mejora considerable sobre el fármaco de liberación inmediata, que ha caído en desuso por las náuseas o los efectos secundarios asociados a su liberación inmediata, especialmente cuando se inicia o retira el tratamiento. Sin embargo, incluso la forma XR de venlafaxina puede causar

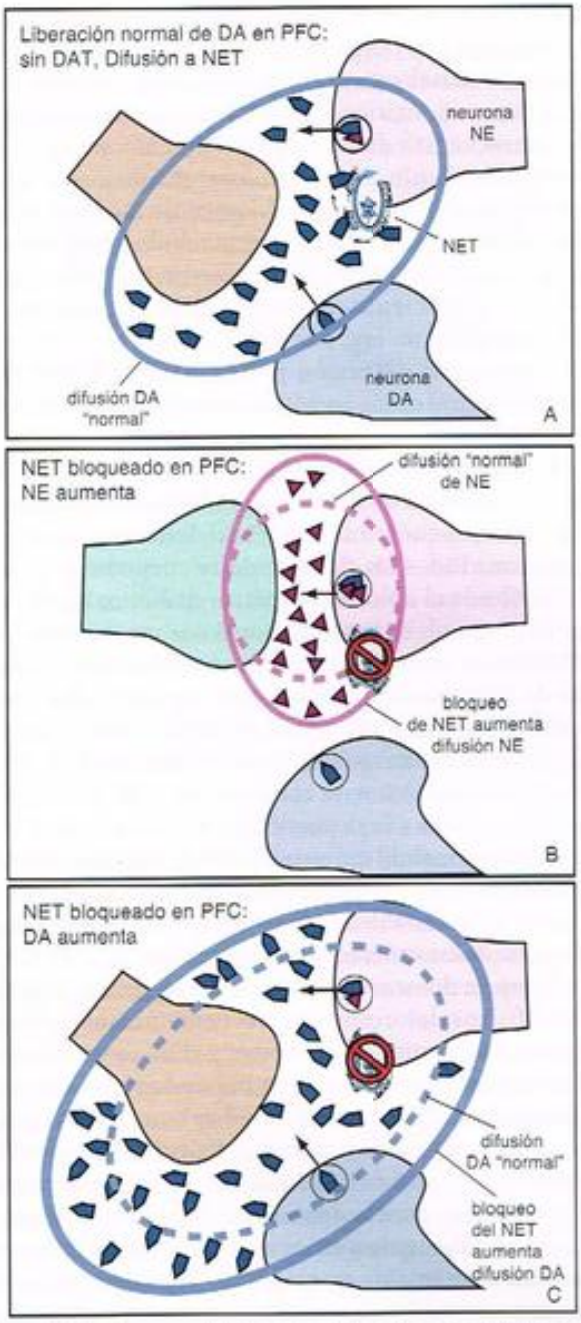



**Figura 7-34. Bloqueo del transportador de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal.** (A) Aunque hay abundantes transportadores de serotonina (SERTs) y norepinefrina (NETs) en el córtex prefrontal (PFC), hay muy pocos transportadores de dopamina (DATs). Esto significa que la dopamina puede difundirse lejos de la sinapsis y, por tanto, ejercer sus acciones en un radio mayor. Las acciones de la dopamina terminan en los terminales axónicos de norepinefrina, porque la DA es captada por el NET. (B) El bloqueo del NET en el córtex prefrontal da lugar a un aumento en la norepinefrina sináptica, aumentando así el radio de difusión de norepinefrina. (C) Dado que el NET capta tanto dopamina como norepinefrina, el bloqueo del NET también da lugar a un aumento en la dopamina sináptica, aumentando aún más su radio de difusión. Así, los agentes que bloquean el NET aumentan la norepinefrina en todo el cerebro, y tanto norepinefrina como dopamina en el córtex prefrontal.

reacciones de abstinencia, algunas bastante molestas, sobre todo cuando se interrumpe después de un largo periodo de tratamiento con dosis elevadas. Pese a ello, la preparación de liberación prolongada se prefiere por su superior tolerabilidad.

## Desvenlafaxina

La venlafaxina es un sustrato de CYP 2D6, que la convierte en un metabolito activo desvenlafaxina (Figura 7-30). La desvenlafaxina tiene mayor inhibición NET respecto a inhibición SERT en comparación con la venlafaxina. Normalmente, tras la administración de venlafaxina, los niveles plasmáticos de venlafaxina son aproximadamente la mitad que los de desvenlafaxina. Sin embargo, esto es muy variable, dependiendo de si el paciente toma otro fármaco que sea inhibidor de CYP 2D6, lo que cambia los niveles plasmáticos hacia más venlafaxina y menos desvenlafaxina, reduciendo también la cantidad relativa de inhibición NET. La variabilidad en los niveles plasmáticos de venlafaxina *versus* desvenlafaxina también se debe a polimorfismos genéticos de CYP 2D6, como que los malos metabolizadores cambiarán el ratio de estos dos fármacos hacia más venlafaxina parental y apartándose del metabolito activo desvenlafaxina; así se reduce la cantidad relativa de inhibición NET. Como resultado de estas consideraciones, es un tanto impredecible cuánta inhibición NET tendrá una dosis determinada de venlafaxina en un paciente y un tiempo concreto, mientras que es más predecible para la desvenlafaxina. Algunos expertos han aprendido a solucionar este problema con hábiles ajustes de dosis de venlafaxina, pero el desarrollo reciente de la desvenlafaxina como un fármaco diferente ha dado una solución más completa dada la menor necesidad de ajustes de la dosis e inhibición del NET más consistente con una dosis determinada para todos los pacientes.

Los estudios de la desvenlafaxina han constatado eficacia en la reducción de síntomas vasomotores (SVM) en mujeres perimenopáusicas, ya estén deprimidas o no. Los primeros estudios han mostrado resultados prometedores, aunque inconsistentes, para SVM con algunos SSRIs, así como con el agonist $\alpha_2$ clonidina e incluso con el agente anticonvulsivo/dolor crónico, gabapentina. Sin embargo, los resultados más prometedores hasta la fecha parecen ser con SNRIs, especialmente el SNRI desvenlafaxina.

Muchas mujeres perimenopáusicas desarrollan sofocos y otros SVM, incluyendo sudoración nocturna, insomnio, e incluso depresión, pero no desean someterse a terapia de sustitución de estrógenos (ERT). La desvenlafaxina parece tener eficacia para reducir SVM en estas mujeres y puede aportar una alternativa a ERT. Sin embargo, esto no está formalmente aprobado.para este uso

a pesar de varios estudios positivos. Puede ser importante tratar SVM no solo porque causan malestar, sino también porque pueden ser un elemento desencadenante de la aparición o recaída de depresión mayor. En teoría, la fluctuación de los niveles de estrógeno no solo puede provocar SVM, sino también puede ser un desencadenante fisiológico de episodios de depresión mayor durante la perimenopausia. La desregulación de los sistemas neurotransmisores de los centros hipotalámicos termorreguladores por una fluctuación irregular de los niveles de estrógeno puede dar lugar a deficiencias de neurotransmisión que den lugar a SVM y depresión. Por tanto, no es sorprendente que otros síntomas relacionados con desregulación de neurotransmisores en el hipotálamo puedan ocurrir en perimenopausia y en depresión, concretamente insomnio, aumento de peso y descenso de la libido.

En la posmenopausia, a pesar de la ausencia de fluctuaciones caóticas de estrógeno, muchas mujeres continúan experimentando SVM. Esto puede ser debido a la pérdida de expresión de un número suficiente de transportadores de glucosa en el cerebro debido a bajas concentraciones de estrógeno. Teóricamente, esto causaría un transporte de glucosa ineficiente en el SNC, que sería detectado en centros hipotalámicos que reaccionarían activando una alarma noradrenérgica, con respuesta vasomotora, flujo cerebral incrementado e incremento compensador del transporte de glucosa en el cerebro. La situación estaría potencialmente exacerbada en un amplio número de mujeres menopáusicas con diabetes y prediabetes. Presumiblemente, el tratamiento con SNRI podría reducir la hiperreactividad hipotalámica y de esta forma minimizar los síntomas vasomotores consiguientes. Una característica a señalar es que los SSRIs parecen funcionar mejor en mujeres cuando hay estrógenos presentes que cuando no. De esta forma, los SSRIs, pueden ser más fiables desde el punto de vista de la eficacia en mujeres perimenopáusicas (que tienen niveles estrogénicos cíclicos normales) y en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con terapia de sustitución estrogénica (ERT por sus siglas en inglés) que en aquellas mujeres posmenopáusicas que no siguen la ERT. Por el contrario, los SNRI parecen tener una eficacia consistente en mujeres pre- y posmenopáusicas tanto si reciben ERT como si no. De esta forma, el tratamiento de la depresión en mujeres posmenopáusicas debería tomar en consideración si tienen síntomas vasomotores y si están recibiendo ERT antes de prescribir un SSRI o un SNRI.

### Duloxetina

Este SNRI, caracterizado farmacológicamente por una inhibición del SERT ligeramente más potente que el del NET (Figura 7-31), ha transformado nuestra visión de la depresión y el dolor. La línea clásica sostenía que la depresión causaba un dolor que era psíquico ("siento tu dolor") y no somático ("¡ay!") y que el dolor psíquico era consecuencia de un sufrimiento emocional en depresión; por tanto, cualquier cosa que mejorara la depresión, mejoraría el dolor psíquico de manera específica. El dolor somático era concebido clásicamente como un dolor diferente al psíquico en depresión, debido a algún problema corporal y no de emociones. El dolor somático no era, por tanto, atribuible a la depresión, aunque la depresión podría hacerlo empeorar y clásicamente el dolor somático no era tratado con antidepresivos.

Estudios con duloxetina han cambiando toda esta visión. Este SNRI no solo alivia la depresión en ausencia de dolor, sino que también alivia el dolor en ausencia de depresión. Todos los tipos de dolor mejoran con duloxetina, desde el dolor neuropático diabético periférico, hasta fibromialgia, pasando por dolor musculoesquelético crónico, como el asociado a osteoartritis y problemas de la zona lumbar. Estas constataciones sobre la eficacia de la duloxetina para múltiples síndromes de dolor también han validado que los síntomas de dolor físico (somáticos) son un conjunto legítimo de síntomas que acompañan a la depresión y no solo una forma de dolor emocional. El empleo de SNRIs como duloxetina en síndromes de dolor se trata en el Capítulo 10. Así, la duloxetina ha establecido su eficacia no solo en depresión y en dolor crónico, sino también en pacientes con síntomas de dolor crónico físico de depresión. Los síntomas físicos dolorosos son frecuentemente ignorados o pasan inadvertidos a pacientes y clínicos en el marco de la depresión mayor, y hasta hace poco no se apreciaba bien el vínculo de estos síntomas con depresión mayor, en parte porque los síntomas físicos dolorosos no se incluyen en la lista de síntomas de los criterios formales de diagnóstico para la depresión. No obstante, ahora se admite ampliamente que los síntomas físicos dolorosos están frecuentemente asociados a un episodio depresivo mayor y también son uno de los principales síntomas residuales tras el tratamiento con un antidepresivo (Figura 7-5). Parece que las acciones de SNRI dual de duloxetina y otros SNRIs son superiores a las acciones serotoninérgicas selectivas de los SSRIss para el tratamiento de condiciones como dolor neuropático de diabetes y dolor crónico físico asociado a la depresión. La función de inhibición del NET parece fundamental no solo para el tratamiento de condiciones dolorosas sin depresión, sino también para síntomas de dolor físico relacionados con la depresión. La duloxetina ha también ha mostrado eficacia en el tratamiento de síntomas cognitivos de depresión que son prominentes en depresión geriátrica, posiblemente explotando las consecuen-

cias pronoradrenérgicas y prodopaminérgicas de la inhibición NET en el córtex prefrontal (Figura 7-34).

La duloxetina se puede administrar una vez al día, pero normalmente no es una buena idea después de que el paciente haya tenido la oportunidad de desarrollar tolerancia después de iniciarlo con dosificación de dos veces al día, especialmente durante la fase de ajuste a una dosis superior. La duloxetina puede tener una menor incidencia de hipertensión y reacciones de abstinencia más suaves que la venlafaxina.

### Milnacipran

Es el primer SNRI que salió al mercado en Japón y muchos otros países europeos, como Francia, donde se comercializa actualmente como antidepresivo. En EE. UU., el milnacipran no está aprobado para la depresión, pero sí para la fibromialgia. Es curioso que milnacipran no esté aprobado para el tratamiento de la fibromialgia en Europa. El milnacipran es de alguna forma un SNRI atípico que actúa como un inhibidor NET más potente que SERT (Figura 7-32), mientras que los otros son inhibidores SERT más potentes que NET (Figura 7-30 y 7-31). Este perfil farmacológico único puede explicar en cierto modo el perfil clínico del milnacipran en comparación con otros SNRI. Dado que las acciones noradrenérgicas pueden ser tan o más importantes para el tratamiento de los síntomas asociados al dolor que sus acciones serotoninérgicas, la potente inhibición NET del milnacipran sugiere que puede ser particularmente útil en aquellas situaciones que van de los síntomas físicos dolorosos asociados con la depresión al dolor crónico neuropático de la fibromialgia.

La potente inhibición NET de milnacipran también sugiere un perfil farmacológico potencialmente favorable para el tratamiento de los síntomas cognitivos, incluyendo los de la depresión, así como aquellos frecuentemente asociados con la fibromialgia, conocidos como "*fibrofog*". Otras observaciones clínicas relacionadas con la potente inhibición NET del milnacipran son que puede ser más activador y energetizante que otros SNRI. Los síntomas residuales comunes después de tratamiento con un SSRI incluyen no solo síntomas cognitivos, sino también fatiga, falta de energía y de interés, entre otros síntomas (Figura 7-5). Hay un enantiómero activo, levo-milnacipran, en desarrollo clínico como antidepresivo y busca actuar sobre la fatiga y la falta de energía como ventaja clínica potencial debido a su más potente inhibición NET.

La inhibición NET podría estar relacionada con las observaciones de que milnacipran puede causar más sudoración y dubitación en la micción que otros SNRIs. Para pacientes con dubitación en la micción, generalmente debido teóricamente a fuertes acciones pronoradrenérgicas en los receptores $\alpha_1$ de la vejiga, un antagonista $\alpha_1$ puede reducir estos síntomas. El milnacipran se debe administrar generalmente dos veces al día, por su vida media más corta.

## Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRIs): bupropion

Durante muchos años el mecanismo de acción del bupropion no ha estado claro, y todavía sigue siendo algo controvertido. La hipótesis principal del mecanismo de acción de bupropion es que inhibe tanto la recaptación de DA (inhibición del DAT) como de NE (inhibición del NET) (Figuras 7-35 y 7-36). No han sido identificadas consistentemente otras acciones específicas o potentes para este agente.

El bupropion es metabolizado en varios metabolitos activos, algunos de los cuales no son tan sólo inhibidores del NET más potentes que el mismo bupropion, e igual de potentes inhibidores del DAT, sino que también se encuentran concentrados en el cerebro. De alguna forma, por tanto, el bupropion es tanto un fármaco activo como un precursor para otros fármacos activos (es decir, un

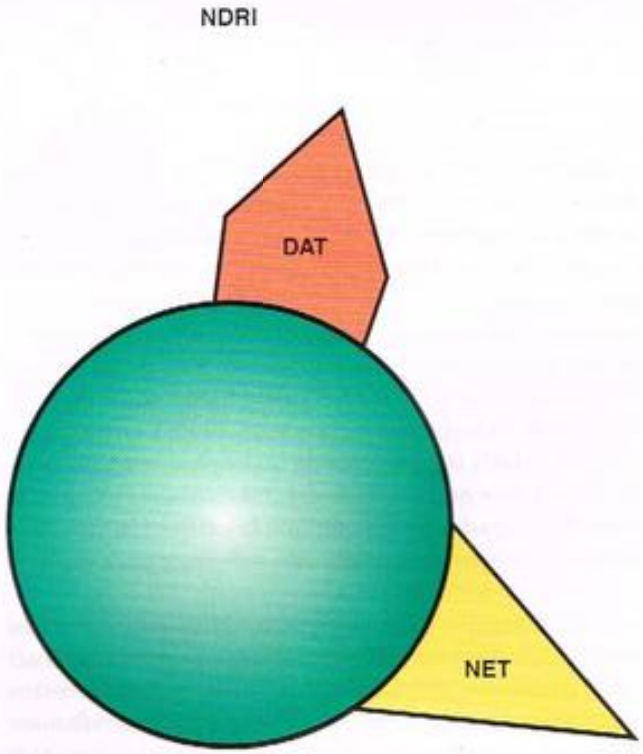



**Figura 7-35. Icono del inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRI).** Otro grupo de antidepresivos son los inhibidores de la recaptación de NE y DA, cuyo agente prototípico es el bupropion. El bupropion tiene acciones débiles sobre el bloqueo de la recaptación de NE y DA pero es un antidepresivo eficaz, lo que puede ser explicado en parte por las acciones inhibitorias más potentes de sus metabolitos activos.

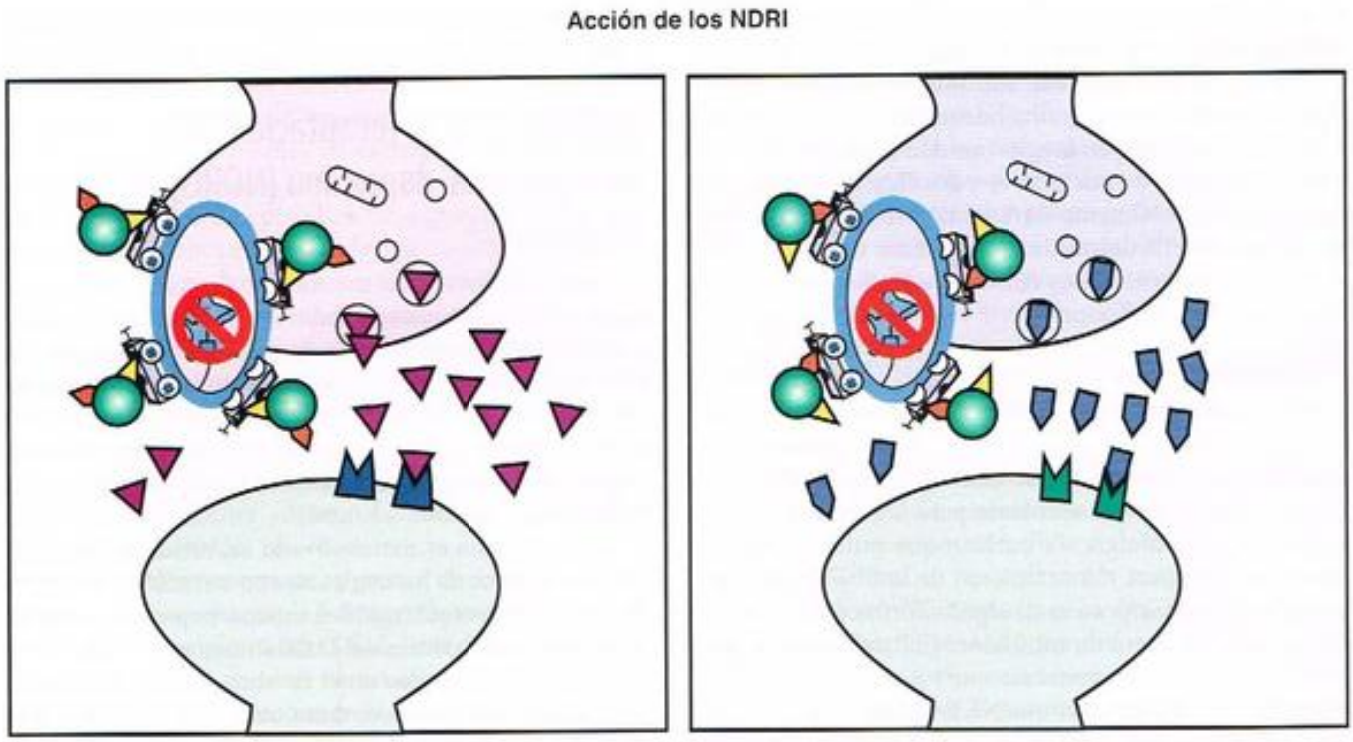



**Figura 7-36. Acciones de los NDRIs.** En esta figura la porción del inhibidor de la recaptación de NE de la molécula NDRI (parte izquierda) y la porción del inhibidor de recaptación de DA de la molécula NDRI (parte derecha) del fármaco están insertadas en sus respectivas bombas de recaptación. En consecuencia, ambas bombas están bloqueadas y el fármaco desarrolla su efecto antidepresivo.

profármaco para múltiples metabolitos activos). El más potente es el enantiómero + del metabolito 6-hidroxi de bupropion, también conocido como radafaxina

¿Pueden los efectos del bupropion sobre el NET (Figura 7-37A y B) y el DAT (Figura 7-37C) influir en sus acciones clínicas sobre pacientes deprimidos a dosis terapéuticas? Si se cree que se requiere un 90% de ocupación del transportador DAT y NET para lograr acciones antidepresivas, la respuesta sería que no. El PET en humanos sugiere a dosis terapéuticas de bupropion tan solo entre un 10%-15% y quizá no más del 20%-30% del DAT estriatal está ocupado. Se supone que la ocupación del NET está en el mismo rango. ¿Es esto suficiente para explicar sus acciones antidepresivas?

Mientras que para muchos estudios está claro que los SSRIs deben ser dosificados para ocupar una fracción sustancial del SERT quizá el 80%-90% de estos transportadores para poder ser antidepresivos eficaces, está menos claro en el caso de la ocupación NET o DAT, particularmente en fármacos con mecanismos farmacológicos adicionales que pueden ser sinérgicos a la inhibición NET o DAT. Es decir, cuando la mayoría de los SNRI son administrados en dosis que ocupan un 80%-90% del SERT, son ocupados sustancialmente menos NET; sin embargo hay evidencia de ambas acciones terapéuticas y efectos secundarios mediados por la NE en estos agentes con tan solo un 50% de ocupación del NET.

Además, parece que puede haber algo como "demasiada ocupación DAT". Es decir, cuando el 50% o más del DAT es ocupado rápidamente y brevemente, esto puede llevar a acciones clínica no deseadas, tales como euforia y exceso de mecanismos de refuerzo. De hecho la rápida, corta y alta ocupación DAT es la característica farmacológica de los estimulantes de abuso como la cocaína, explicados en el Capítulo 14 sobre abuso de drogas y recompensa. Cuando el 50% o más de los DAT son ocupados más lentamente y de forma más permanente, especialmente con preparaciones de liberación prolongada, los estimulantes actúan menos como drogas de abuso y son más útiles para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), explicado con más detalle en el Capítulo 12. El punto a considerar aquí es si un nivel más bajo de inicio y una ocupación más prolongada de los DAT es la solución ideal para que este mecanismo sea útil como antidepresivo: no demasiado rápido o demasiada cantidad de inhibición de DAT y por tanto no abusable; no demasiada poca cantidad de inhibición de DAT y por lo tanto no inefectivo... sino solo lo suficiente para que sea un antidepresivo.

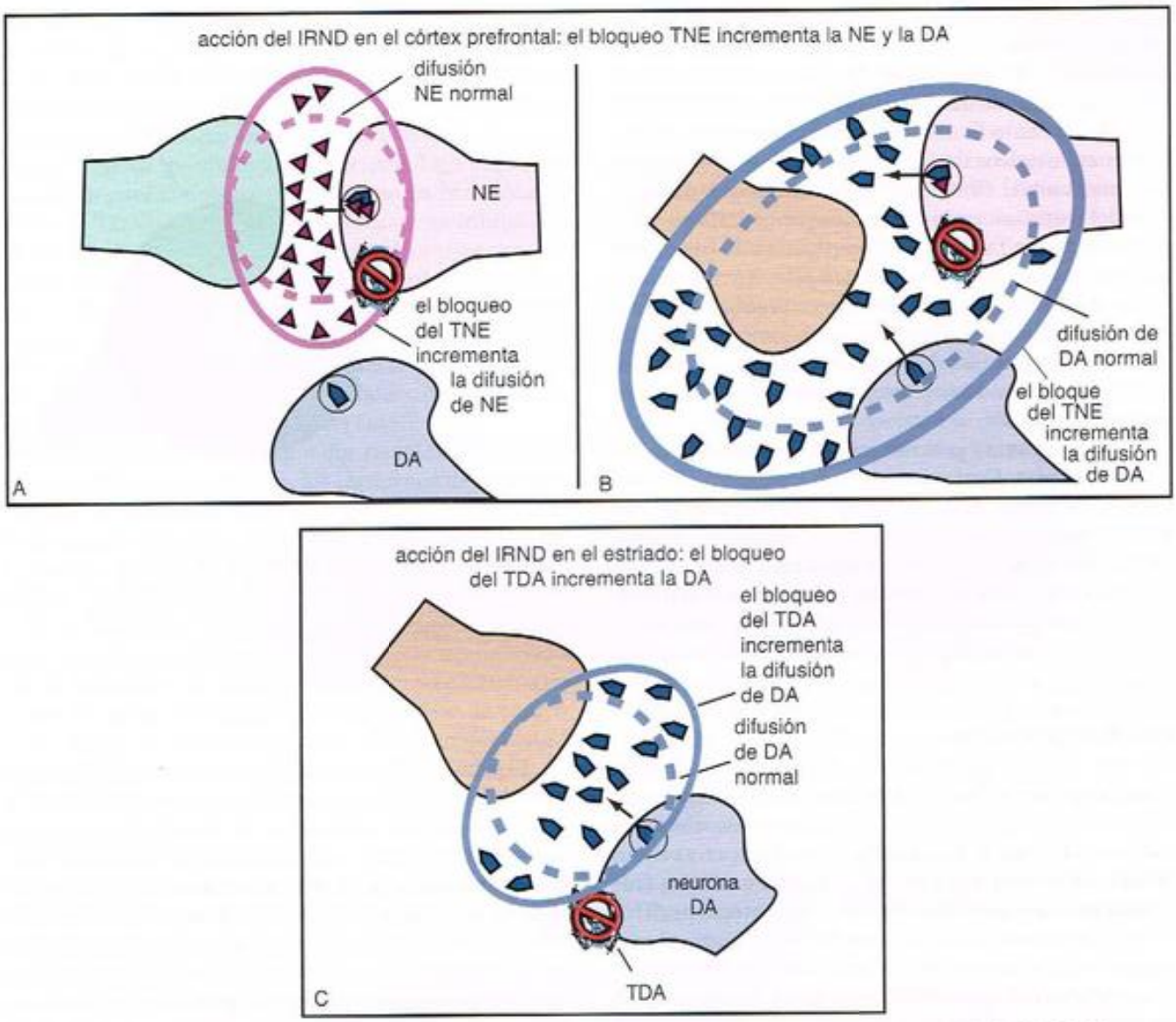



**Figura 7-37. A, B y C. Acciones de los IRND en el córtex prefrontal y el estriado.** Los inhibidores de la recaptación de NE y DA bloquean el NET y el DAT (transportadores de NE y DA respectivamente). (A) El bloqueo del NET en el córtex prefrontal lleva a un incremento de la norepinefrina en la sinapsis, incrementando por consiguiente su radio de difusión (B) Dado que en el córtex prefrontal se carece de DAT y el NET transporta tanto NE como DA, su bloqueo lleva a un incremento también en la DA sináptica a nivel del córtex prefrontal, incrementado además su radio de difusión. Así, a pesar de la ausencia de DAT en el córtex prefrontal, los IRND incrementan la dopamina en el córtex prefrontal. (C) Los DAT están presentes en el estriado y, por tanto, su inhibición incrementa allí la disfunción de dopamina.

El hecho es que se sabe que el bupropion no es conocido por ser particularmente empleado como droga de abuso, no figura como tal, y sin embargo ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la adicción a la nicotina, lo cual es consistente con la posibilidad de que la ocupación del DAT en el estriado y en el *nucleus accumbens* sea suficiente para mitigar el *craving*, o ansiedad por abstinencia, pero no para provocar abuso (Figura 7-37C). Esto se explica en el Capítulo 14 con más detalle, capítulo que trata sobre el abuso de sustancias y la recompensa. Quizá es así también como el bupropion trabaja en la depresión, combinándose con igual acción en los NET (Figuras 7-37A y B). Las observaciones clínicas de los pacientes deprimidos son consistentes también con la acción del bupropion a través de la inhibición DAT y NET, puesto que este agente parece ser especialmente útil a la hora de reducir los síntomas del "afecto positivo reducido" dentro del espectro afectivo (ver Figura 6-46), incluyendo mejoras en los síntomas de pérdida de alegría, diversión, interés, placer, energía, entusiasmo, estado de alerta y confianza en uno mismo.

En Estados Unidos, el bupropion fue inicialmente lanzado al mercado como un antidepresivo con una pre-

sentación de liberación inmediata que requería su administración tres veces al día. La aparición más reciente de un preparado que requiere la administración dos veces al día y otro de administración diaria única (bupropion XL) no solo ha reducido la frecuencia de convulsiones en los picos de fármaco en plasma, sino que ha incrementado el cumplimiento y la comodidad. Así, el uso del bupropion de liberación inmediata ha sido abandonado, a favor de los preparados de liberación prolongada. Ahora que bupropion SR y XL son genéricos en EE. UU., hay cierta controversia sobre si las tecnologías de liberación controlada en genéricos son tan consistentes como las de la marca original, y es posible que se reduzca la dosis y que pueda resultar ineficaz en algunos pacientes.

El bupropion es generalmente un activador o incluso estimulante. Curiosamente, no produce la disfunción sexual que sí ocurre con otros inhibidores del SERT, quizá porque carece de un componente serotoninérgico significativo en su mecanismo de acción. Por tanto, el bupropion ha demostrado ser un antidepresivo eficaz no solo en pacientes que no toleran los efectos secundarios de los SSRIs sino en aquellos en los que no hay estimulación de serotonina producida por los SSRIs. Como explicábamos previamente, dado su perfil farmacológico, el bupropion está especialmente indicado para combatir los síntomas del "síndrome de deficiencia de dopamina" y el "afecto positivo reducido" (Figura 6-46). Casi todos los clínicos activos saben que los pacientes que tienen síntomas residuales tras tratamiento con SSRI o SNRI, o efectos secundarios tras ambos tratamientos relacionados con el afecto positivo reducido, mejoran cuando se cambian a bupropion o cuando se potencian esos tratamientos con bupropion. La combinación de un SSRI o un SNRI con bupropion es, en teoría, una estrategia racional para cubrir la cartera completa de síntomas tanto de reducción de afecto positivo como de aumento de afecto negativo (Figura 6-46).

## Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRIs)

Aunque algunos antidepresivos tricíclicos (desipramina, maprotilina...) bloquean más potentemente la recaptación de NE que la de serotonina, no son realmente selectivos, dado que todavía bloquean muchos otros receptores como los $\alpha_1$-adrenérgicos, muscarínicos colinérgicos e histamínicos $H_1$, tal y como todos los tricíclicos hacen. Se abordará más adelante en este capítulo el apartado de los antidepresivos tricíclicos.

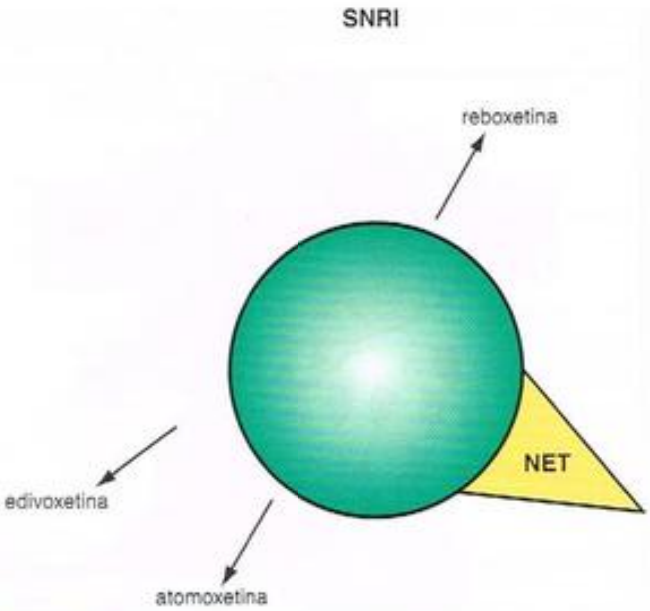



**Figura 7-38. Icono de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina.** La reboxetina, la atomoxetina y la edivoxetina son antidepresivos que tienen acciones selectivas en el transportador de norepinefrina (NET).

El primer inhibidor realmente selectivo de la recaptación de norepinefrina que salió al mercado en Europa y otros países fue la reboxetina; en Estados Unidos fue la atomoxetina (Figura 7-38). Ambos compuestos son inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina que carecen de las otras propiedades de unión de los tricíclicos. La reboxetina ha sido aprobada como antidepresivo en Europa, pero no en Estados Unidos. En Estados Unidos, estudios amplios sugieren una eficacia inconsistente en la depresión mayor con la posibilidad de menor eficacia que los SSRIs, por lo que se abandonó su desarrollo como antidepresivo. La atomoxetina no salió al mercado como antidepresivo sino como tratamiento para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en Estados Unidos y otros países. Los tratamientos del TDAH se explican en el Capítulo 12.

Muchos conceptos importantes sobre la inhibición NET ya han sido explicados en la sección previa de los SNRI. Estos incluyen que la inhibición NET no solo eleva la NE de forma difusa a lo largo de todas las proyecciones NE sino también los niveles de DA en el córtex prefrontal (Figura 7-34). También incluye los efectos terapéuticos y los secundarios de la inhibición NET. Hay dudas acerca de si la inhibición NET sola tiene el mismo perfil que cuando va simultáneamente junto a la inhibición SERT como cuando se administra un SNRI o un SNRI junto a un SSRI. Algo que puede ser diferente es que los inhibidores selectivos NET se administran a dosis que produ-

cen una mayor proporción de ocupación NET próxima a la saturación, en comparación con la ocupación NET que se produce con las dosis de SNRI o de NDRI, mencionados previamente, que pueden ocupar menos TNE a dosis antidepresivas clínicas efectivas. Este alto grado de ocupación TNE de los inhibidores selectivos TNE puede ser necesario para la óptima eficacia tanto en la depresión como el TDAH si no hay simultáneamente inhibición SERT o DAT con la que sumarse o establecer sinergia. Un hecho interesante es que altos niveles de inhibición selectiva TNE, aunque a menudo son activadores, pueden también ser sedantes en algunos pacientes. Quizá esto es debido a una "sobreafinación" de la señal de entrada noradrenérgica en las neuronas piramidales corticales, como se explica en el Capítulo 12 sobre TDAH.

Hay menos documentación que respalde que la inhibición TNE sea tan útil para los trastornos de ansiedad como la inhibición del SERT y ninguno de los SNRIs anteriormente expuestos cuenta con aprobación para los trastornos de ansiedad, aunque la atomoxetina sí lo está para el TDAH en el adulto, que frecuentemente presenta comorbilidad con otros trastornos de ansiedad. Hay un nuevo inhibidor selectivo del NET, a veces denominado NERI (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) y conocido como edivoxetina, que está en fase de ensayo como agente de refuerzo para los SSRIss en depresión (Figura 7-38).

## Agomelatina

La depresión puede alterar el ritmo circadiano, provocando un desfase en el ciclo de sueño/vigilia (Figura 7-39). El grado de este desfase se corresponde con la gravedad de la depresión. También se alteran numerosas mediciones fisiológicas del ritmo circadiano, desde aplanamiento del ciclo de temperatura corporal durante el día hasta elevación de secreción de cortisol a lo largo del día y también reducción de la secreción de melatonina que normalmente alcanza su máximo por la noche y en la oscuridad (Figura 7-40). Las elevaciones de secreción de cortisol y las anomalías del eje HPA (hipotalámico-pituitaria-adrenal) en depresión también se explican en el Capítulo 6 (ver Figuras 6-39A y 6-39B). Otros ritmos circadianos normales que pueden verse afectados en depresión incluyen una reducción en el BDNF y la neurogénesis que normalmente alcanza su máximo por la noche (también expuestos en el Capítulo 6: ver Figuras 6-36 a 6-38). La desincronización de procesos biológicos es tan incisiva en depresión que es plausible caracterizar la depresión como fundamentalmente una enfermedad circadiana. Es posible que la depresión se deba a una "rotura" del reloj circadiano. Hay numerosos genes que operan de manera circadiana, sensibles a los ritmos de luz-oscuridad; se los denomina "genes de reloj". Las anomalías en estos genes han sido relacionadas con trastornos del humor. También para respaldar la noción de que la depresión es una enfermedad con una rotura del reloj circadiano, contamos con la reciente demostración de que mecanismos farmacológicos específicos –concretamente, acciones melatoninérgicas combinadas con monoaminérgicas– pueden resincronizar los ritmos circadianos en depresión, esencialmente arreglando el reloj circadiano y ejerciendo así un efecto antidepresivo.

La agomelatina es un antidepresivo aprobado en muchos países fuera de EE. UU.; tiene acciones agonistas sobre los receptores melatonina 1 ($MT_1$) y melatonina 2 ($MT_2$) y acciones antagonistas sobre los receptores $5HT_{2C}$ (Figura 7-41). Las acciones antagonistas $5HT_{2C}$ son explicadas en el Capítulo 5 y son una propiedad de los antidepresivos fluoxetina y mirtazapina y los antipsicóticos atípicos con acciones antidepresivas quetiapina y olanzapina. Los receptores $5HT_{2C}$ no solo se localizan en

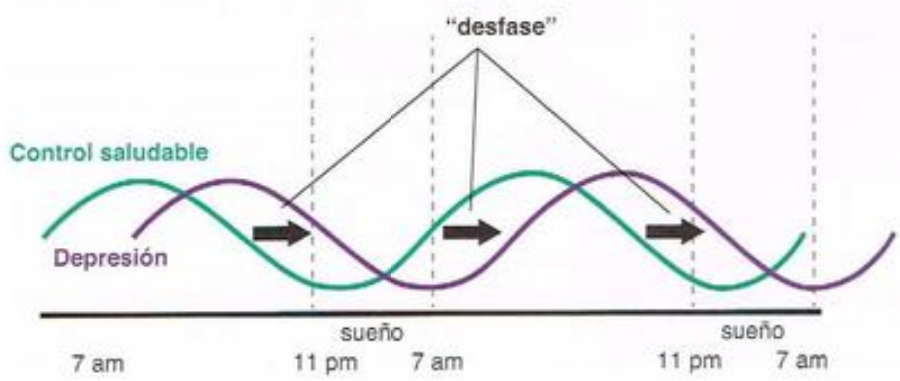



**Figura 7-39. La depresión causa desfase en el ritmo circadiano de los ciclos de sueño-vigilia.** El ritmo circadiano describe eventos que ocurren en un ciclo de 24 horas. Muchos sistemas biológicos siguen un ritmo circadiano; en particular, el ritmo circadiano es clave para la regulación del ciclo de sueño/vigilia. En pacientes con depresión, el ritmo circadiano suele estar "desfasado", lo que significa que debido a que la vigilia no es estimulada por la mañana, estos pacientes tienden a dormir más tarde. También tienen problemas para dormirse por la noche, lo que incita aún más la sensación de letargo durante el día.

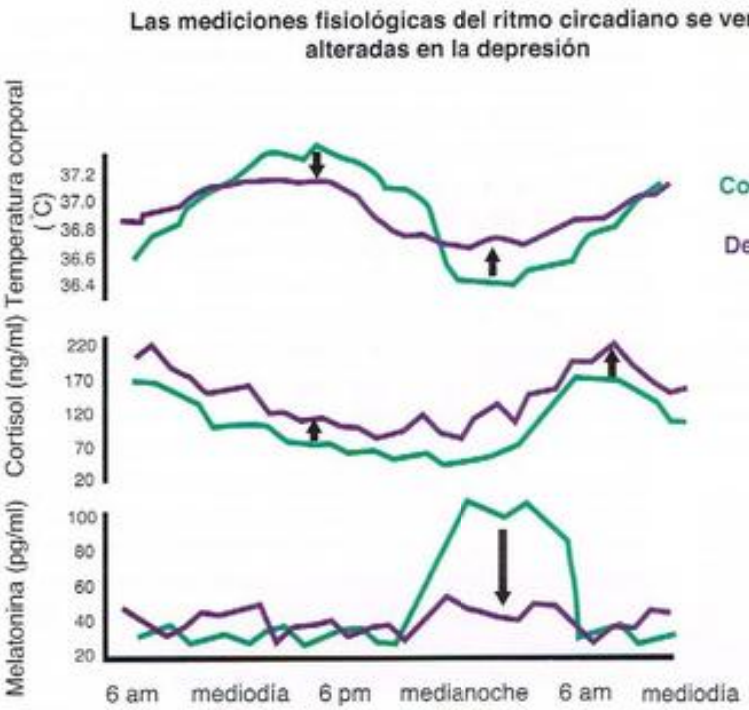



**Figura 7-40. Las mediciones fisiológicas del ritmo circadiano se ven alteradas en la depresión.** El ritmo circadiano es evidente en múltiples funciones biológicas, incluyendo temperatura corporal, niveles hormonales, tensión arterial, metabolismo, regeneración celular, ciclos de sueño/vigilia y trascripción y traducción del ADN. La coordinación interna ordenada por el ritmo circadiano es esencial para una salud óptima. En la depresión, hay una alteración de las mediciones fisiológicas de los ritmos circadianos, incluyendo menos fluctuación en la temperatura corporal a lo largo del ciclo de 24 horas, el mismo patrón pero niveles de cortisol en 24 horas y la ausencia de pico de niveles de melatonina por la noche.

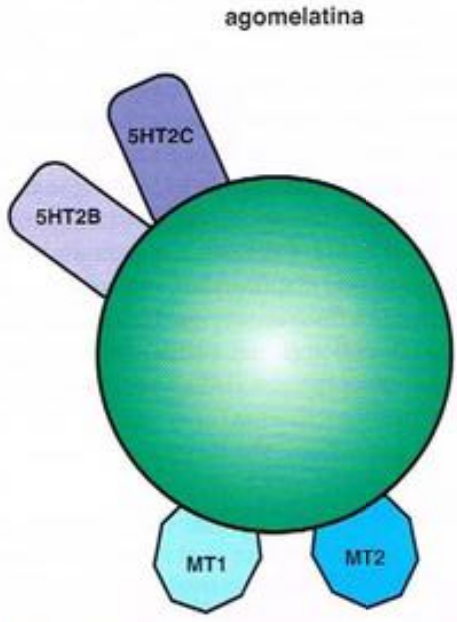



**Figura 7-41. Agomelatina.** La melatonina endógena es secretada por la glándula pineal y actúa en el núcleo supraquiasmático para regular los ritmos circadianos. Hay tres tipos de receptores de melatonina: $MT_1$ y $MT_2$, que intervienen en el sueño y $MT_3$, que es en realidad la enzima NRH: quinina óxido reductasa 2 y no se cree que intervenga en la fisiología del sueño. La agomelatina no solo es un agonista de los receptores $MT_1$ y $MT_2$, sino también un antagonista de los receptores $5HT_{2C}$ y $5HT_{2B}$ y está disponible como antidepresivo en Europa.

el rafe mesencefálico y córtex prefrontal donde regulan la liberación de dopamina y norepinefrina (ver Figuras 5-52A y 5-52B); los receptores $5HT_{2C}$ también se localizan en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo, el "marcapasos" del cerebro, donde interactúan con los receptores de melatonina (Figuras 7-42A a 7-42D). La retina detecta la luz durante el día y esta información viaja hasta el SCN vía el tracto retinohipotalámico (Figura 7-42A), que normalmente sincroniza muchos ritmos circadianos posteriormente desde el SCN. Por ejemplo, los receptores de melatonina y los receptores $5HT_{2C}$ fluctúan de manera circadiana en el SCN, con una alta expresión de receptor por la noche/oscuridad y baja expresión de receptor en día/luz. Esto tiene sentido, puesto que la melatonina solo es secretada por la noche en la oscuridad (Figura 7-42B). En la depresión, sin embargo, los ritmos circadianos se encuentran desincronizados, incluyendo baja secreción de melatonina por la noche entre otros muchos cambios (Figuras 7-39, 7-40, 7-42C). La agomelatina, mediante la estimulación de receptores de melatonina en el SCN y simultáneando el bloqueo de los receptores $5HT_{2C}$ también parece resincronizar el ritmo circadiano, invierte el desfase de la depresión y ejerce así un efecto antidepresivo (Figura 7-42D).

Las acciones melatoninérgicas no son suficientes para este efecto antidepresivo, ya que la propia melatonina y los agonistas de los receptores selectivos melatoninérgicos $MT_1$ y $MT_2$ no tienen una acción antidepresiva demostrada. Se ha demostrado que el antagonismo $5HT_{2C}$ interactúa con el agonismo de melatonina $MT_1/MT_2$ afectando a la secreción de melatonina por la glándula pineal, especialmente mediante la regulación de la supresión de secreción de melatonina por la luz. La combinación de antagonismo $5HT_{2C}$ más agonismo $MT_1/MT_2$

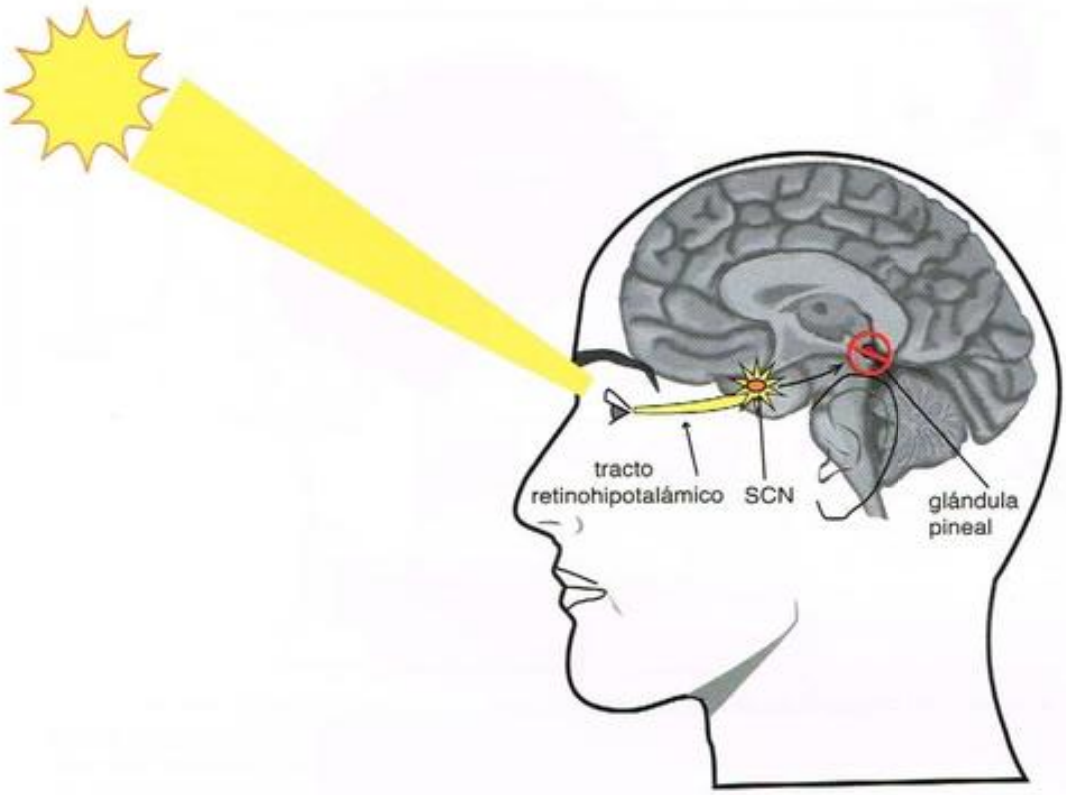



**Figura 7-42A. Establecimiento del ritmo circadiano, parte 1.** Aunque hay diversos factores que pueden afectar el establecimiento del ritmo circadiano, la luz es el sincronizador más potente. Cuando la luz entra a través del ojo, viaja vía el tracto retinohipotalámico hasta el núcleo supraquiasmático (o SCN) en el hipotálamo. El SCN, por su parte, avisa a la glándula pineal para que detenga la producción de melatonina.

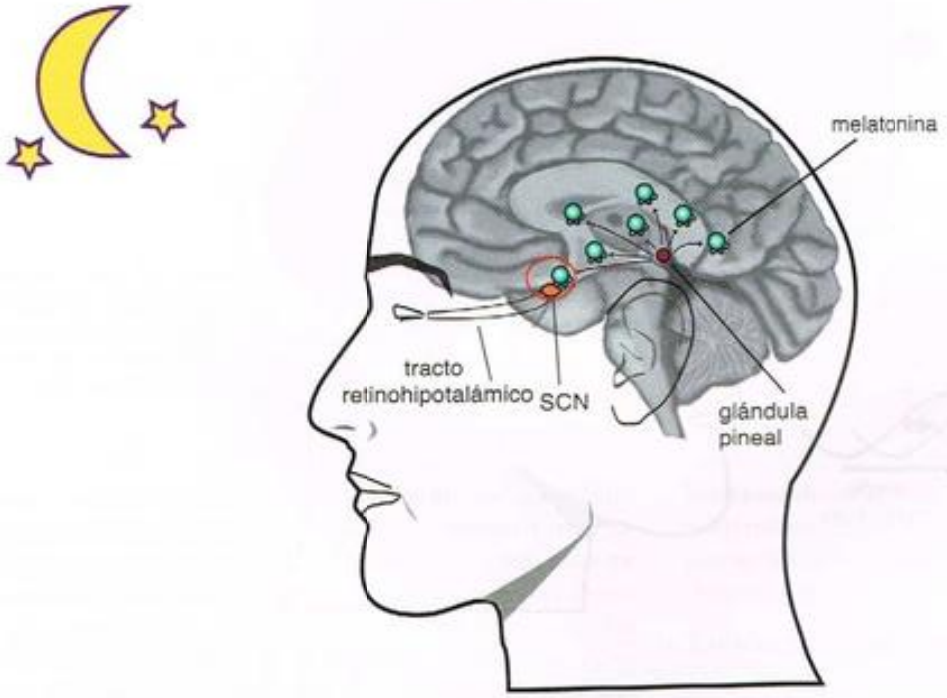



**Figura 7-42B. Establecimiento del ritmo circadiano, parte 2.** Durante los periodos de oscuridad, no hay *input* desde el tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo. Así, la oscuridad indica a la glándula pineal que produzca melatonina. La melatonina, por su parte, puede actuar sobre el SCN para reestablecer los ritmos circadianos.

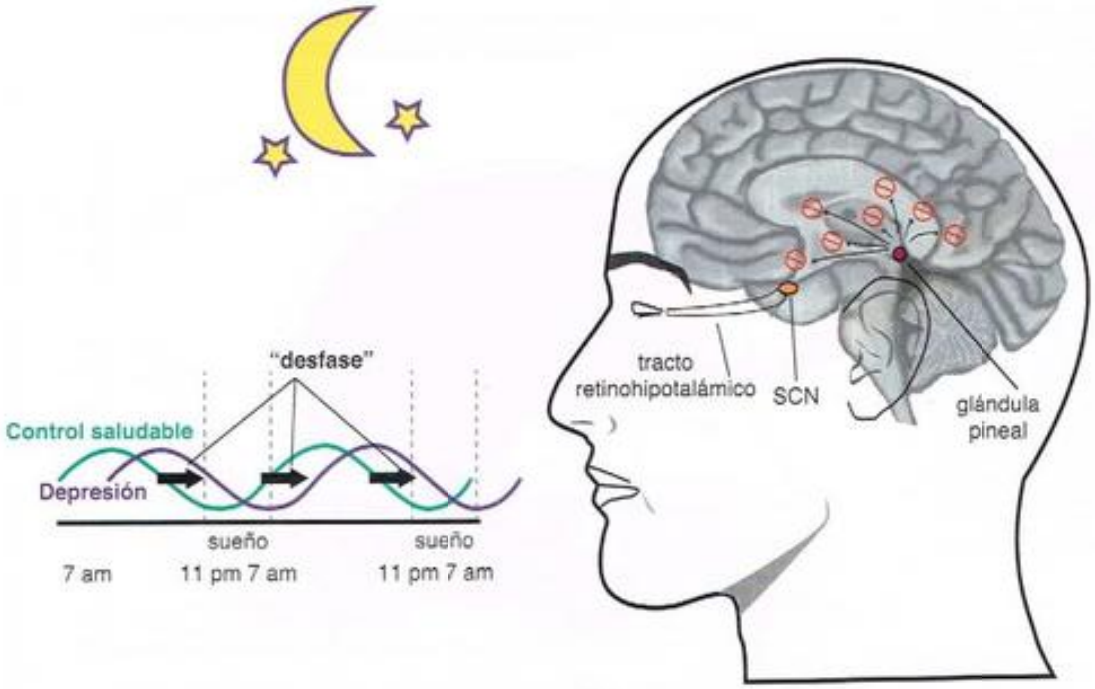



**Figura 7-42C. Establecimiento del ritmo circadiano, parte 3.** En pacientes con depresión, los ritmos circadianos suelen estar "desfasados", lo que significa que dado que la vigilia no es estimulada por la mañana, esos pacientes tienden a dormir más tarde. También tienen problemas para dormirse por la noche, lo que fomenta aún más la sensación de letargo durante el día. El desfase observado en la depresión podría estar relacionado con el hecho de que, incluso en la oscuridad, parece haber falta de producción de melatonina en el cerebro de los pacientes con depresión.

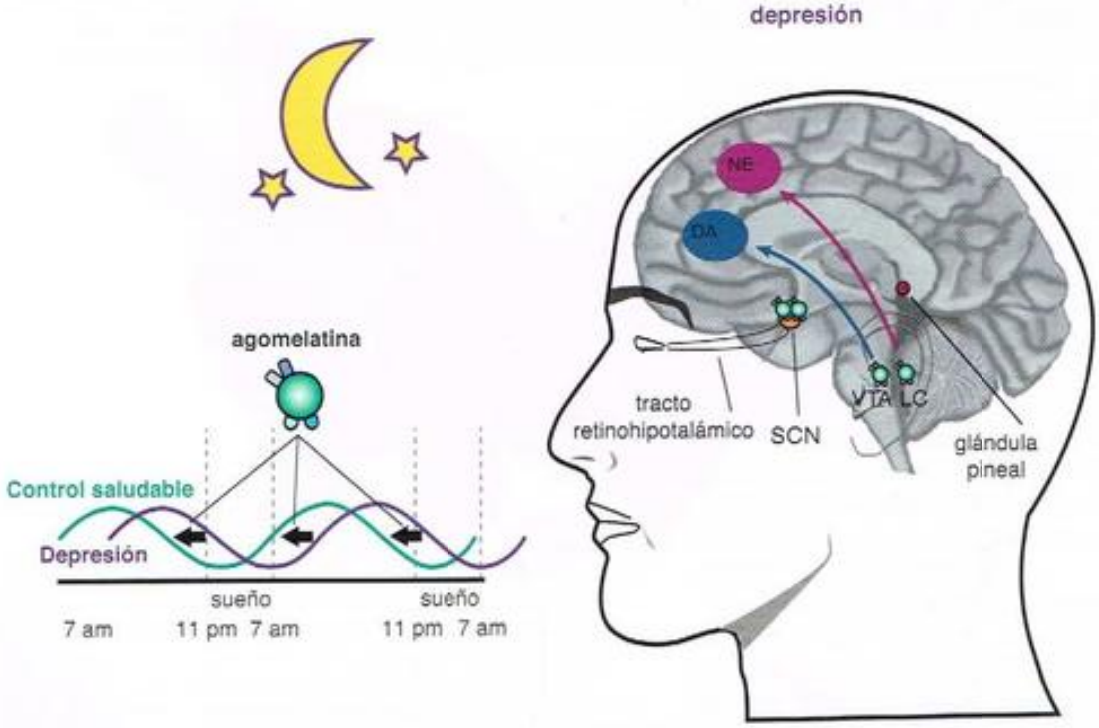



**Figura 7-42D. Establecimiento del ritmo circadiano, parte 4.** La agomelatina, que actúa como agonista en los receptores de melatonina 1 y 2, puede resincronizar los ritmos circadianos al actuar como "sustituto de la melatonina". Así, incluso en ausencia de producción de melatonina en la glándula pineal, la agomelatina se une a los receptores de melatonina 1 y 2 en el núcleo supraquiasmático (SCN) para reestablecer los ritmos circadianos. Además, mediante el bloqueo de receptores de serotonina 2C en el área ventral tegmental (AVT) y *locus coeruleus* (LC), la agomelatina fomentan la liberación de dopamina (DA) y norepinefrina (NE) en el córtex prefrontal (ver Figuras 5-52A, 5-52B, 7-43).

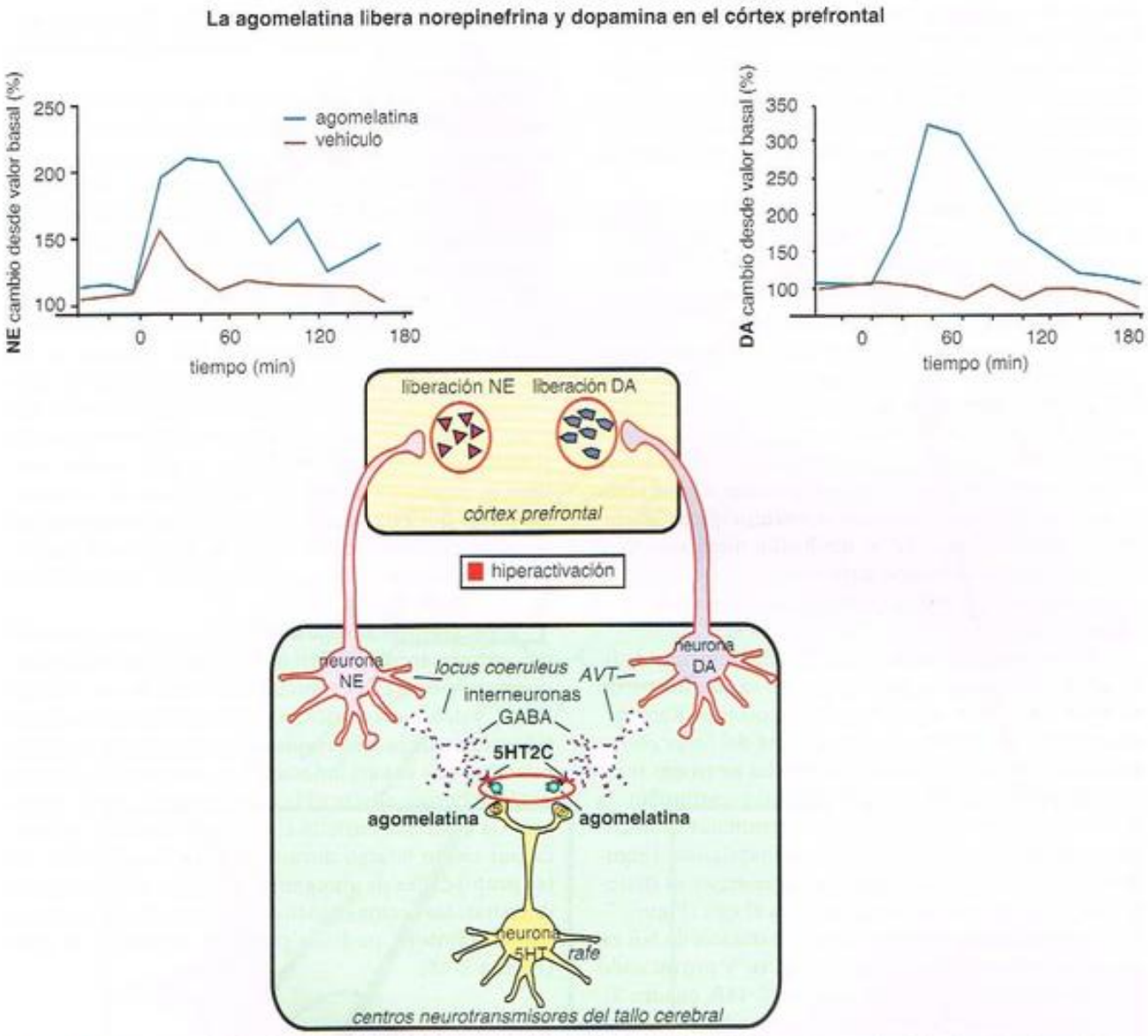



**Figura 7-43. La agomelatina libera norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal.** Normalmente, la unión de serotonina en los receptores $5HT_{2C}$ de las interneuronas ácido γ-aminobutírico (GABA) en el tallo cerebral inhibe la liberación de norepinefrina y de dopamina en el córtex prefrontal. Cuando un antagonista $5HT_{2C}$ como la agomelatina se une a receptores $5HT_{2C}$ en las interneuronas GABA (círculo rojo inferior), impide la unión de serotonina y evita así la inhibición de la liberación de norepinefrina y de dopamina en el córtex prefrontal; en otras palabras, desinhibe su liberación (círculos rojos superiores).

crea numerosos efectos biológicos que no son desencadenados por ningún mecanismo aislado: concretamente, reforzando neurogénesis y BDNF, reestableciendo fases de sueño/vigilia y oscuridad/luz, disminuyendo la liberación de glutamato inducida por el estrés, regulando las cascadas de transducción de señal aguas abajo y los genes de reloj, resincronizando ritmos circadianos y, fundamentalmente, con acciones antidepresivas. El antagonismo $5HT_{2C}$ no solo eleva la norepinefrina y la dopamina en el córtex prefrontal, sino que con la estimulación simultánea de receptores $MT_1$ y $MT_2$, la agomelatina aparentemente resincroniza los ritmos circadianos, lo que potencialmente optimiza estos cambios en monoaminas (Figura 7-43).

## Acciones Alfa-2 antagonistas y mirtazapina

El antagonismo Alfa-2 ($\alpha_2$) es otra forma de reforzar la liberación de monoaminas y ejercer una acción antidepresiva. Recordemos que la norepinefrina desactiva su propia liberación al interactuar con autorreceptores $\alpha_2$ presináp-

ticos en las neuronas noradrenérgicas (explicado en el Capítulo 6 e ilustrado en las Figuras 6-28 y 6-29). Por tanto, cuando se administra un antagonista $\alpha_2$ la norepinefrina no puede seguir apagando su propia liberación y, por tanto, se desinhiben las neuronas noradrenérgicas de sus terminales axónicos, como los del rafe y el córtex (Figura 7-44A).

Recordemos también que la norepinefrina desactiva la liberación de serotonina interactuando con los heterorreceptores $\alpha_2$ presinápticos sobre las neuronas serotoninérgicas (Figura 6-30C). Los antagonistas Alfa-2 bloquean la desactivación de la liberación de serotonina por parte de la norepinefrina porque los heterorreceptores $\alpha_2$ de los terminales axónicos serotoninérgicos están bloqueado incluso en presencia de norepinefrina (Figura 7-44B). Por tanto, las neuronas serotoninérgicas quedan desinhibidas y se refuerza la liberación de serotonina (Figura 7-44B). Es como si los antagonistas $\alpha_2$ que actúan en los terminales axónicos serotoninérgicos "cortaran el cable del freno" de la inhibición noradrenérgica (y la NE pisando el freno para evitar la liberación de 5HT, mostrado en la Figura 6-30C, es bloqueada en la Figura 7-44B).

Hay un segundo mecanismo para incrementar la liberación de serotonina después de que se administre un antagonista $\alpha_2$ que es incluso más importante. Recordemos que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* invernan los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas del rafe mesencefálico y estimulan la liberación de serotonina desde los terminales axónicos serotoninérgicos vía el recetor postsináptico $\alpha_1$ (Figura 6-30B). Así, cuando la señal noradrenérgica es desinhibida en la vía noradrenérgica que va al rafe (Figura 7-44A, cuadro 2), se incrementará la liberación de NE en esa zona, estimulando los receptores $\alpha_1$ y provocando más liberación de serotonina (Figura 7-44B, cuadro 2). Esto sería equivalente a apretar el acelerador de serotonina. De esta forma, los antagonistas $\alpha_2$ pueden tanto "cortar el cable del freno" como "apretar el acelerador" de la liberación de serotonina (Figura 7-44C). Por tanto, las acciones antagonistas Alfa-2 producen un refuerzo dual de la liberación tanto de 5HT como de NE, pero, a diferencia de los SNRI, logran este efecto mediante un mecanismo independiente del bloqueo de los transportadores de monoamina. Estos dos mecanismos, el bloqueo de los transportadores de monoaminas y el antagonismo $\alpha_2$ son sinérgicos, por lo que bloqueándolos de forma simultánea se obtiene una señal desinhibitoria sobre estos dos neurotransmisores más potente que si solo se bloquease uno de los mecanismos. Por esta razón, el antagonista $\alpha_2$ mirtazapina es, a menudo, combinado con SNRIs para tratar pacientes que no responden a un SNRI solo. Esta combinación a veces recibe el nombre de "combustible para cohetes de California" debido a la potente acción antidepresiva que pueden desarrollar, poniendo al paciente "en órbita" fuera de las profundidades de la depresión.

Aunque no hay antagonistas $\alpha_2$ disponibles como antidepresivos si hay varios fármacos con propiedades $\alpha_2$ prominentes, incluyendo la mirtazapina, la mianserina y algunos antipsicóticos atípicos que se vieron en el Capítulo 5 (Figura 5-37). Aunque la mirtazapina no bloquea ningún transportador de monoaminas, tiene potentes acciones antagonistas sobre los receptores $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$ y los receptores histaminérgicos $H_1$ (Figura 7-45). Hay otros dos antagonistas $\alpha_2$ comercializados en algunos países como antidepresivos (pero no en los Estados Unidos), concretamente la mianserina (en todo el mundo salvo en Estados Unidos) y la setiptilina (Japón). A diferencia de la mirtazapina, la mianserina tiene potentes propiedades antagonistas $\alpha_1$ que tienden a mitigar su capacidad de reforzar la liberación de serotonina, por lo que este fármaco eleva predominantemente la neurotransmisión noradrenérgica, aunque con propiedades antagonistas $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$ y antihistamina $H_1$ (Figura 7-45).

La acción de antagonista $5HT_{2C}$ como potencial mecanismo antidepresivo ha sido presentada anteriormente respecto a la agomelatina y también en el Capítulo 5, y deberían teóricamente contribuir al efecto antidepresivo de la mirtazapina y la mianserina también, mientras que sus acciones antihistamínicas $H_1$ (Figura 7-45) deberían aliviar el insomnio por la noche y mejorar la ansiedad durante el día, pero también podrían causar cierto letargo durante el día. Combinadas con las propiedades de antagonismo $5HT_{2c}$ anteriormente descritas, las acciones antihistamínicas $H_1$ de la mirtazapina también podrían provocar aumento de peso (Figura 7-45).

### Acción antagonista $5HT_3$

Los receptores $5HT_3$ se localizan en la zona de activación quimiorreceptora del tallo cerebral, donde median náusea y vómito y en el tracto gastrointestinal, donde median náusea, vómito y diarrea/motilidad intestinal cuando son estimulados. El bloqueo de estos receptores puede, por tanto, proteger contra efectos secundarios gastrointestinales inducidos por la serotonina que suele acompañar a agentes que aumentan la liberación de 5HT.

Los receptores $5HT_3$ en el cerebro también regulan la liberación de diversos neurotransmisores, especialmente norepinefrina y acetilcolina (Figura 7-46A), pero también posiblemente serotonina, dopamina e histamina. La serotonina que actúa en los receptores $5HT_3$ reduce la liberación de estos neurotransmisores (Figura 7-46B), por lo que el bloqueo de receptores $5HT_3$ causa la desinhibición de los mismos neurotransmisores y refuerza así su

**El antagonismo Alfa-2 aumenta la liberación de norepinefrina en el rafe y el córtex**

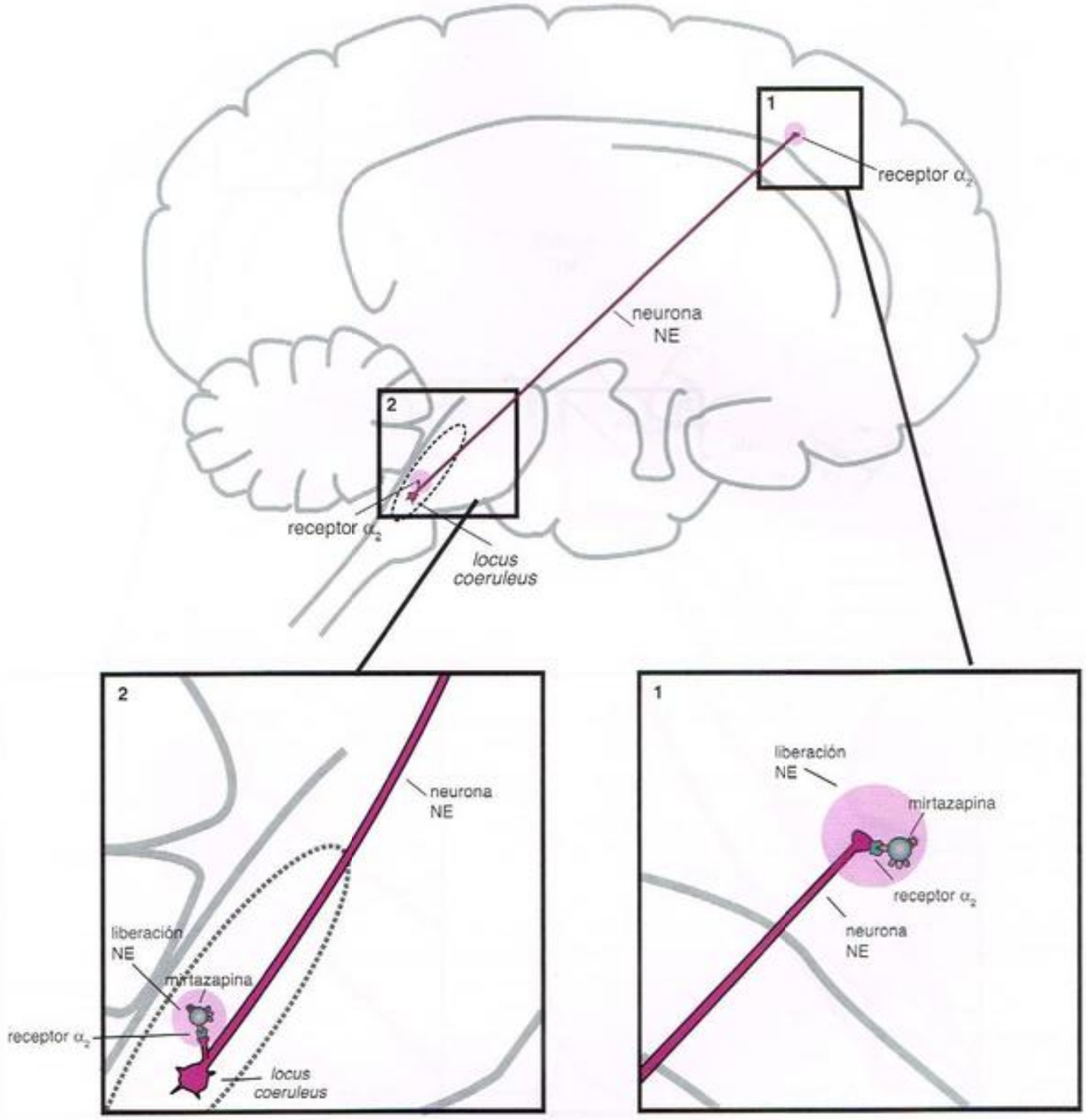



**Figura 7-44A. El antagonismo Alfa-2 aumenta la liberación de norepinefrina en el rafe y el córtex.** Los receptores $\alpha_2$-adrenérgicos son autorreceptores presináptico y así, hacen de "frenos" en las neuronas noradrenérgicas. Un antagonista $\alpha_2$ (por ej., mirtazapina) puede, por tanto, aumentar la liberación de norepinefrina mediante su unión a estos receptores en el *locus coeruleus* (2) y en el córtex (1).

## El antagonismo Alfa-2 aumenta la liberación de serotonina y norepinefrina en el córtex

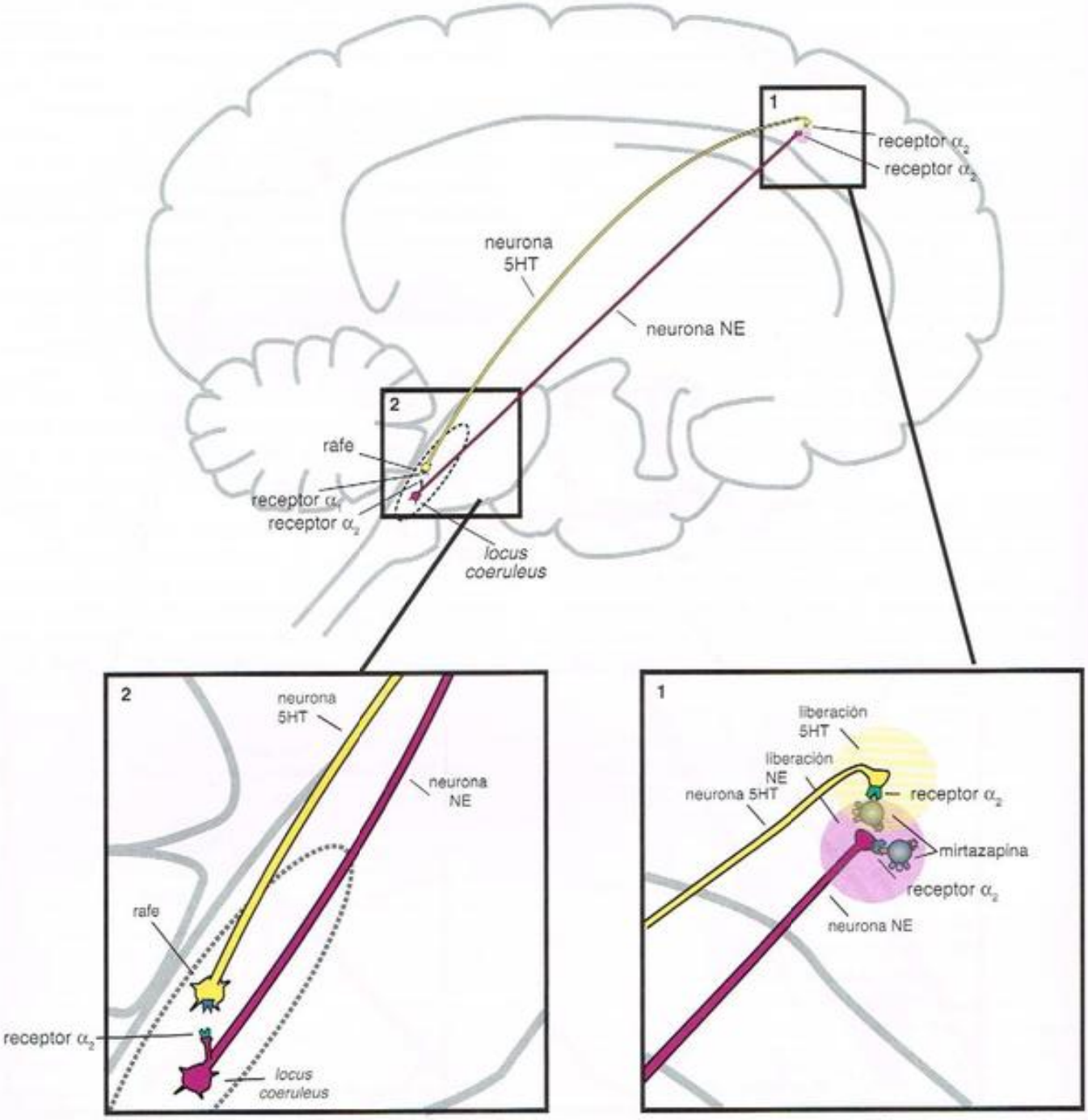



**Figura 7-44B. El antagonismo Alfa-2 aumenta la liberación de serotonina y norepinefrina en el córtex.** Esta figura muestra cómo la neurotransmisión noradrenérgica y la serotoninérgica son reforzadas por antagonistas $\alpha_2$. La neurona noradrenérgica está desinhibida en el córtex porque un antagonista $\alpha_2$ está bloqueando sus autorreceptores $\alpha_2$ presinápticos. Esto tiene el efecto de "cortar el cable del freno" para la liberación de norepinefrina (NE). Además, los antagonistas $\alpha_2$ "cortan el cable del freno 5HT" cuando los heterorreceptores $\alpha_2$ presinápticos son bloqueado en el terminal axónico 5HT, dando así lugar a una liberación reforzada de serotonina.

El antagonismo Alfa-2 en el rafe estimula la liberación de serotonina en el córtex

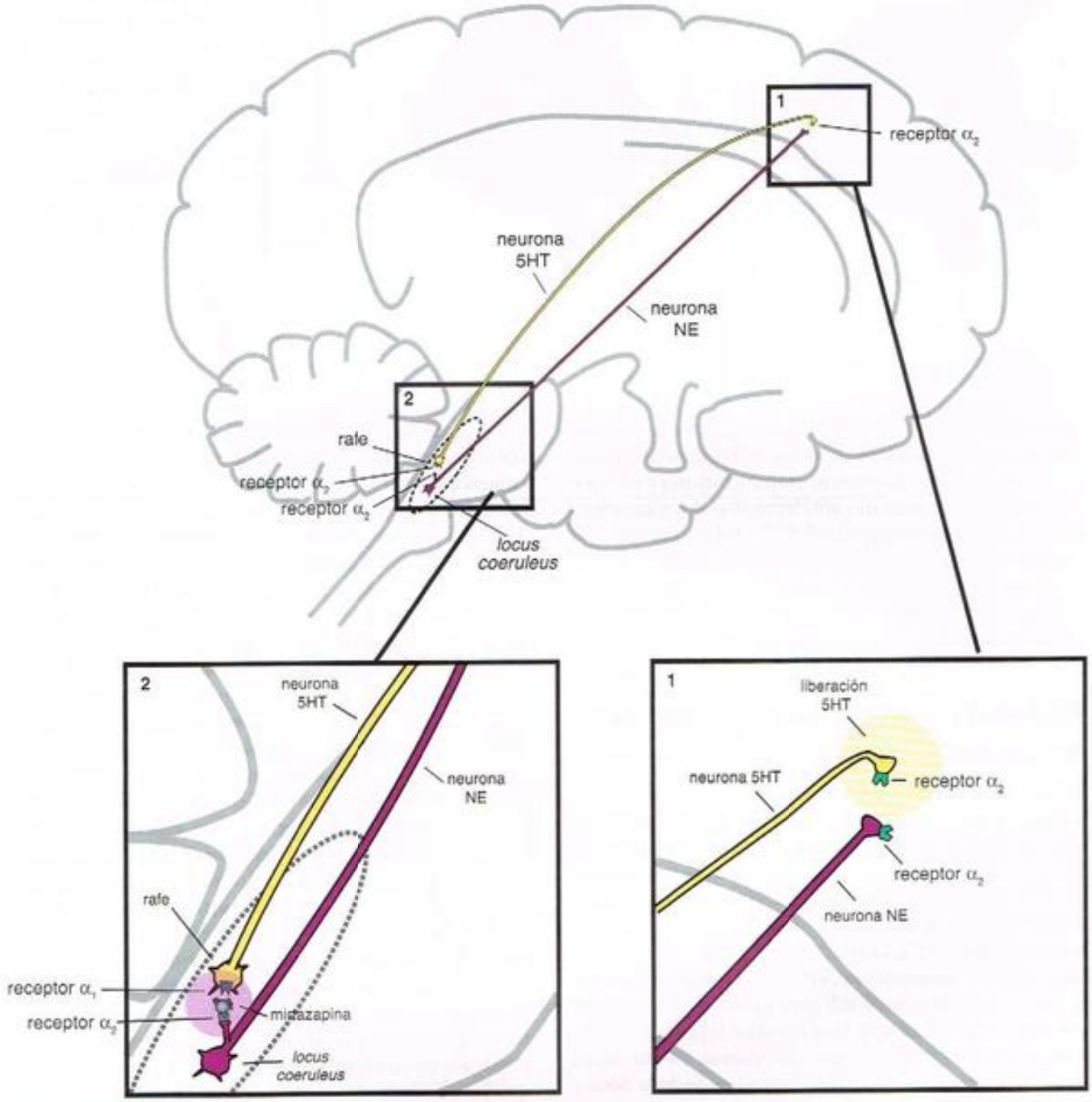



**Figura 7-44C. El antagonismo Alfa-2 en el rafe estimula la liberación de serotonina en el córtex.** La neurona noradrenérgica está desinhibida en sus terminales axónicos en el tallo cerebral porque un antagonista $\alpha_2$ está bloqueando sus autorreceptores $\alpha_2$ presinápticos (2). Esto tiene el efecto de "cortar el cable del freno" de la liberación de norepinefrina (NE). La norepinefrina puede entonces estimular los receptores α1 en las neuronas serotoninérgicas, dando lugar a liberación de serotonina en el córtex (1).

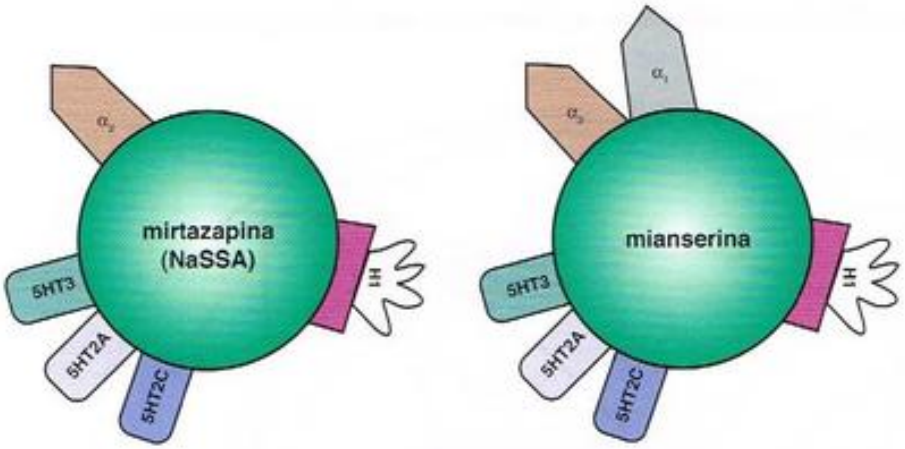



**Figura 7-45. Mirtazapina y mianserina.** La mirtazapina a veces se denomina antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NaSSA). Su acción terapéutica principal es el antagonismo $\alpha_2$, como se muestra en las Figuras 7-44A a 7-44C. También bloquea tres receptores de serotonina (5HT): $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ y $5HT_3$. Finalmente, bloquea los receptores de histamina 1 ($H_1$). La mianserina es también un NaSSA y tiene un perfil de unión similar a la mirtazapina, con la única diferencia de tener efectos adicionales en los receptores $\alpha_1$.

liberación (Figura 7-46C). Así, agentes como la mirtazapina con propiedades antagonistas $5HT_3$ deberían reforzar la liberación de diversos neurotransmisores y esto podría contribuir a acciones antidepresivas. La mianserina tiene propiedades antagonistas $5HT_3$, tal y como algunos antipsicóticos atípicos. El potente antagonismo $5HT_3$ es también una de las cinco acciones farmacológicas multimodales de un antidepresivo experimental, la vortioxetina, en su última fase de ensayos clínicos.

## Inhibidores de la recaptación/antagonistas de serotonina (SARIs)

El fármaco prototipo que bloquea los receptores de serotonina 2A y 2C ($5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$) así como de recaptación de serotonina es la trazodona, clasificada como inhibidor de la recaptación/antagonista de serotonina (SARI), o, de forma más completa, como antagonista de serotonina 2A/2C e inhibidor de la recaptación de serotonina (Figura 7-47). La nefazodona es otro SARI con sólidas acciones antagonistas $5HT_{2A}$ y más débil antagonista $5HT_{2C}$ e inhibición SERT, pero ya no se suele emplear por una posible rara toxicidad hepática (Figura 7-47). La trazodona es un agente muy interesante, ya que actúa como dos fármacos diferentes, dependiendo de la dosis y la formulación. Hemos expuesto una situación muy similar en el Capítulo 5 para la quetiapina y queda ilustrado en las Figuras 5-47 a 5-50.

### ¿Diferente fármaco a diferentes dosis?

Las acciones combinadas de antagonismo $5HT_{2A}/5HT_{2C}$ con inhibición SERT solo ocurren con dosis de trazodona moderadas a altas (Figura 7-48). Dosis de trazodona más bajas que aquellas efectivas para su acción antidepresiva son usadas frecuentemente para el tratamiento del insomnio. Estas dosis bajas explotan las potentes acciones antagonistas $5HT_{2A}$ de la trazodona así como las antagonistas histamina $H_1$ y $\alpha_1$ adrenérgicas aunque no adecuadamente sus propiedades de inhibición del SERT o de $5HT_{2C}$, que son más débiles (Figura 7-48). Como explicamos en el Capítulo 5 y Figura 5-38, el bloqueo del sistema de activación del cerebro con el antagonismo histamina 1 y $\alpha_1$ puede producir sueño o sedación; junto a sus propiedades antagonistas $5HT_{2A}$, esto puede explicar el mecanismo por el que una dosis baja de trazodona puede funcionar como hipnótico (Figura 7-48). Dado que el insomnio es uno de los más frecuentes síntomas residuales de la depresión tras el tratamiento con un SSRI (tal y como explicamos previamente en este capítulo y en la Figura 7-5), a menudo es necesario un hipnótico para los pacientes con un trastorno depresivo mayor. Un hipnótico puede no solo potencialmente hacer remitir el insomnio sino –sino como sugieren datos recientes– el tratamiento del insomnio en pacientes con depresión mayor también incrementa las tasas de remisión debido a la mejora de otros síntomas, como la pérdida de energía y el humor depresivo. Esta capacidad de las dosis bajas de la trazodona de mejorar el sueño en pacientes deprimidos puede ser de esta forma un importante mecanismo por el que la trazodona puede potenciar la eficacia de otros antidepresivos.

La trazodona inhibe los receptores $5HT_{2A}$ prácticamente con cualquier dosis clínica, pero para obtener una acción antidepresiva la dosis debe ser elevada hasta lograr la inhibición del SERT y elevar así los niveles de serotonina (Figura 7-48). Sin embargo, lo que ocurre cuando la trazodona eleva los niveles de serotonina es distinto a lo que pasa cuando lo hace una SSRI/SNRI. Concretamente, el SSRI/SNRI eleva los niveles de sero-

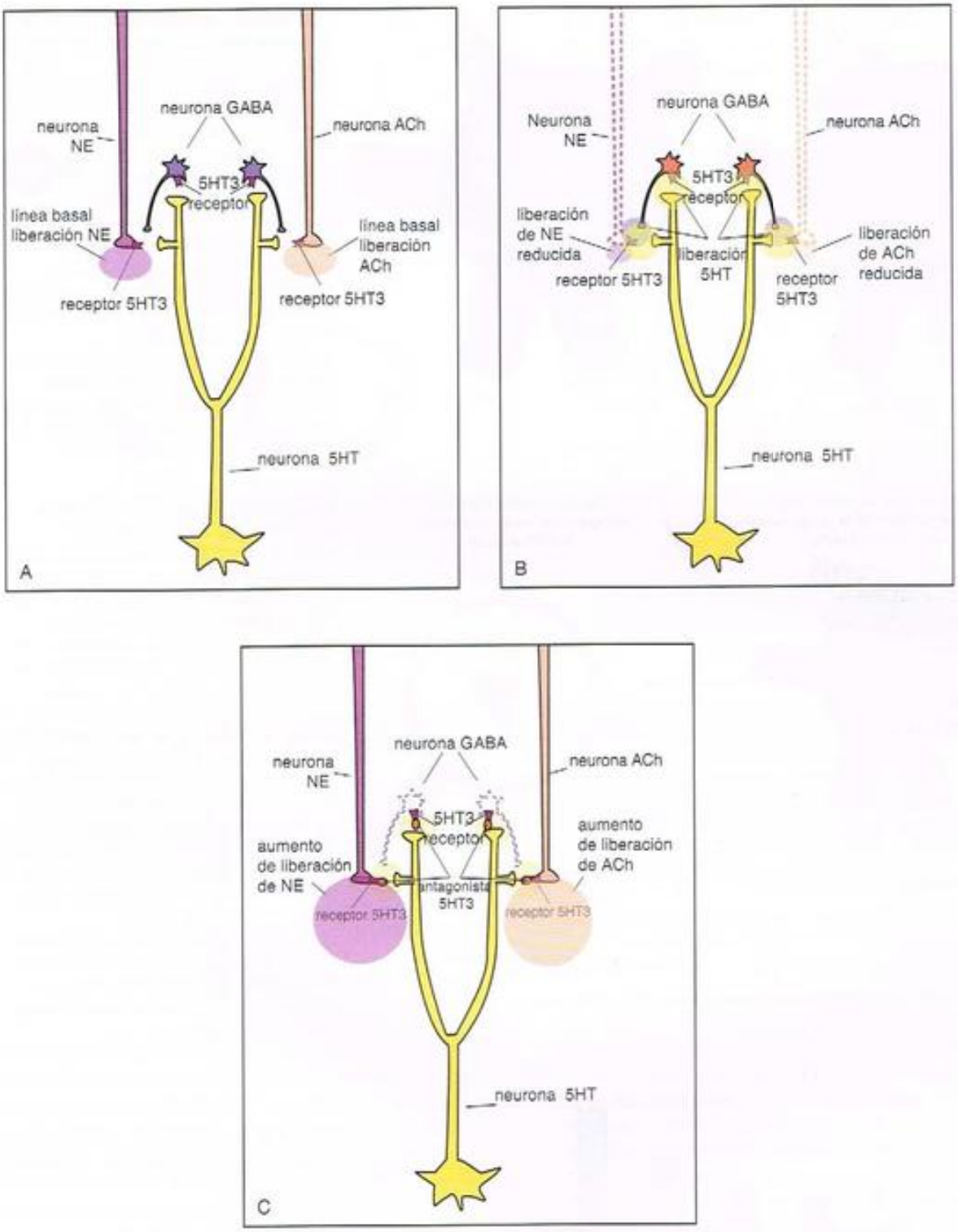



**Figura 7-46. Los antagonistas $5HT_3$ aumentan la liberación de norepinefrina y acetilcolina.** (A) Las neuronas serotoninérgicas establecen la sinapsis con neuronas noradrenérgicas, neuronas colinérgicas e interneuronas GABAérgicas; todas ellas contienen receptores serotonina 3 ($5HT_3$). (B) Cuando se libera serotonina, se une a receptores $5HT_3$ en neuronas GABAérgicas, que liberan GABA en neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, reduciendo así la liberación de norepinefrina (NE) y acetilcolina (ACh), respectivamente. Además, la serotonina se puede unir a los receptores $5HT_3$ en neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, reduciendo aún más la liberación de esos neurotransmisores. (C) La unión de un antagonista $5HT_3$ en las neuronas GABAérgicas inhibe la liberación GABA, que a su vez desinhibe (o activa) las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, dando lugar a liberación de norepinefrina y acetilcolina, respectivamente. Del mismo modo, un antagonista $5HT_3$ que se une directamente en las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas impide la unión de serotonina ahí e inhibe la liberación de sus neurotransmisores.

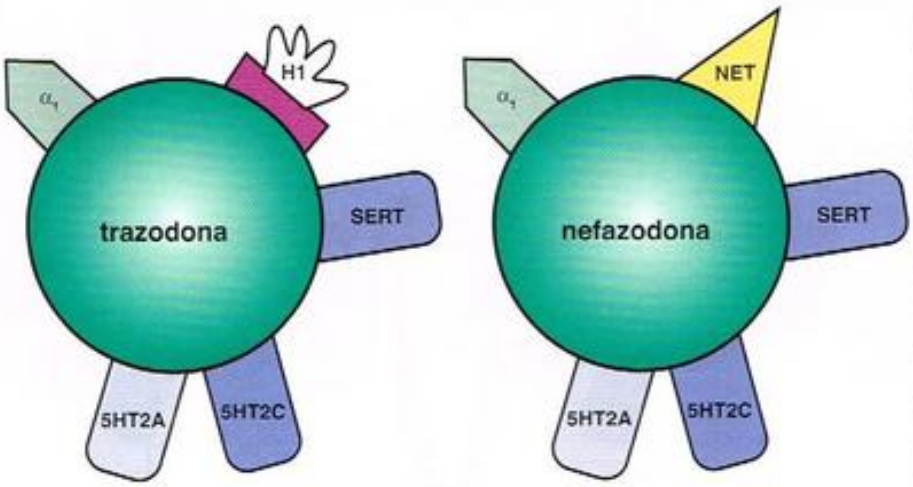



**Figura 7-47. Antagonistas/inhibidores de la recaptación de serotonina.** Aquí se muestran los iconos de dos antagonista/inhibidores de la recaptación de serotonina 2A ($5HT_{2A}$) (SARIs): trazodona y nefazodona. Estos agentes tienen una acción dual, pero los dos mecanismos son diferentes de la acción dual de los inhibidores de la recaptación de serotonina–norepinefrina (SNRIs). Los SARIs actúan mediante un potente bloqueo de receptores $5HT_{2A}$ además del bloqueo dependiente de dosis de receptores $5HT_{2C}$ y el transportador de serotonina. Los SARIs también bloquean los receptores adrenérgicos $\alpha_1$. Además, la trazodona tiene la propiedad única del antagonismo del receptor de histamina 1 ($H_1$) y la nefazodona tiene la propiedad única de la inhibición de la recaptación de norepinefrina (NRI).

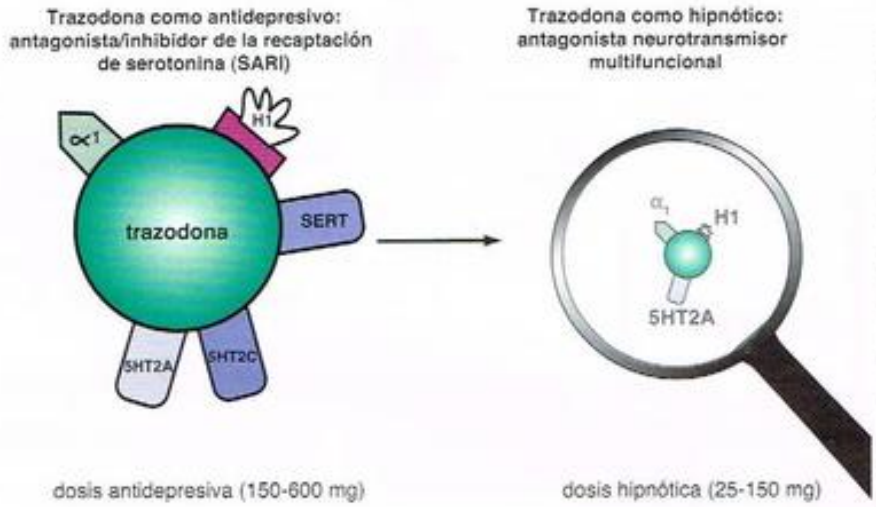
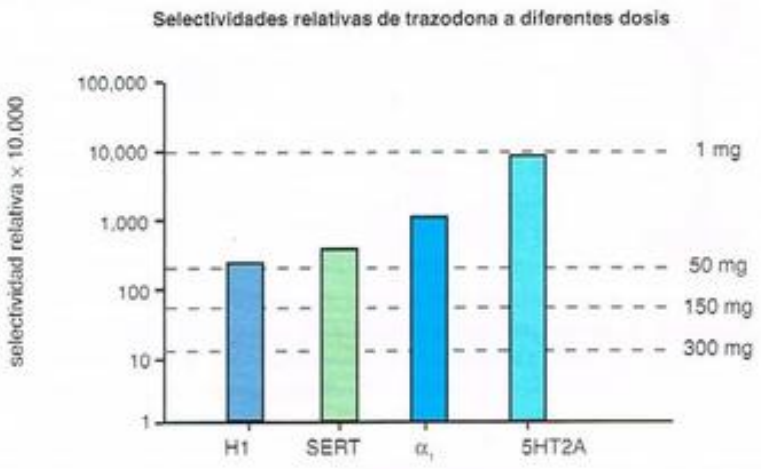



**Figura 7-48. Trazodona a diferentes dosis.** Para que la trazodona tenga acciones antidepresivas se requieren altas dosis que obtengan una saturación del transportador de serotonina (es decir, 150-600 mg) (icono de la izquierda). A esta dosis antidepresiva alta, la trazodona es un agente multifuncional serotoninérgico con acciones antagonistas en los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ también. Así, sus acciones antidepresivas son atribuidas a estas propiedades serotoninérgicas. La trazodona es también un antagonista $\alpha_1$ y $H_1$ a estas dosis. A dosis menores de trazodona (es decir, 25-150 mg), no satura el transportador de serotonina; así, pierde sus acciones antidepresivas mientras que retiene las acciones antagonistas en los receptores $5HT_{2A}$, $\alpha_1$ y $H_1$, y la correspondiente eficacia hipnótica (icono de la derecha). Las selectividades relativas de la trazodona de cuatro zonas de unión claves se muestran en el gráfico en la parte inferior de la figura.



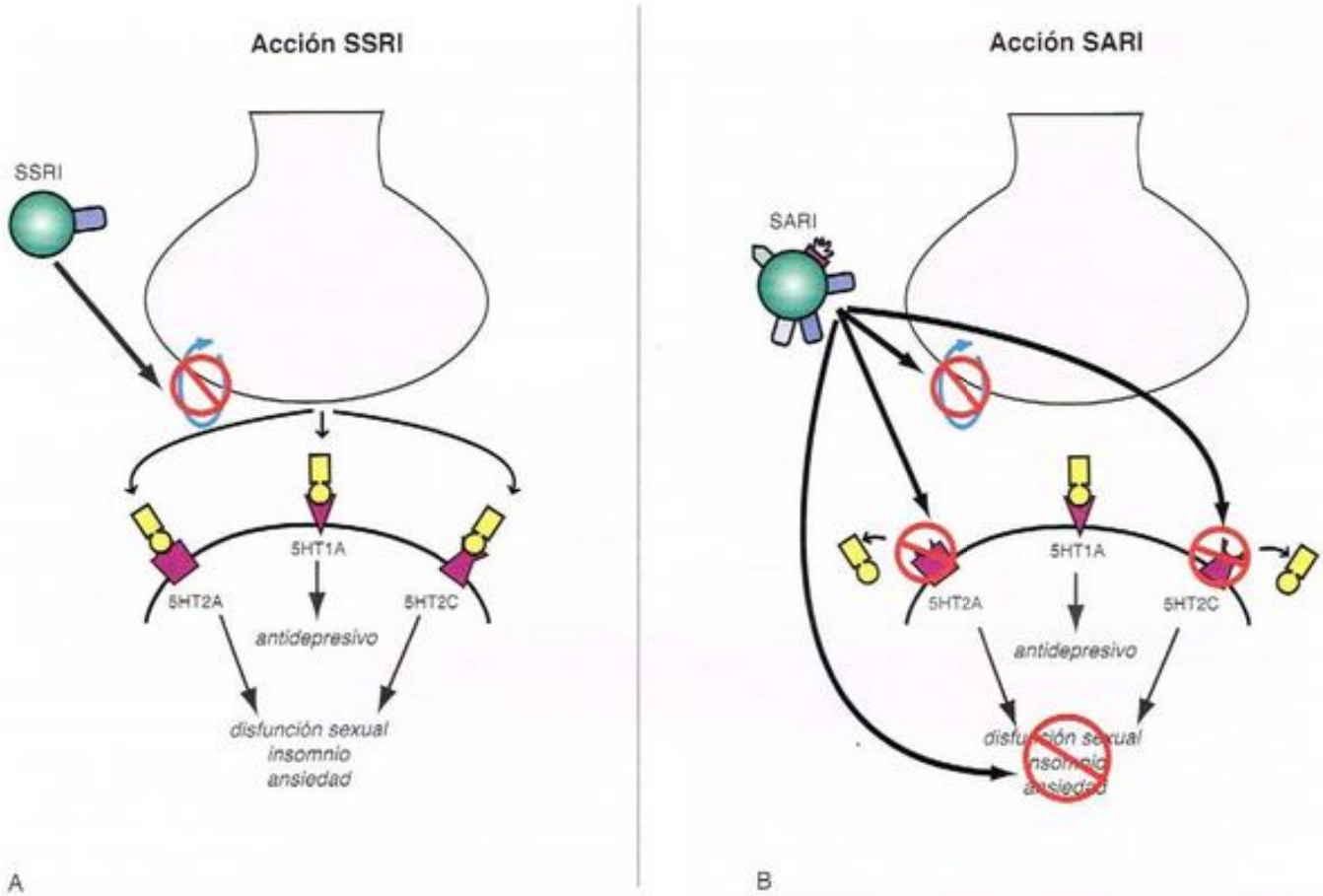



**Figura 7-49. SSRI *versus* SARI.** (A) La inhibición del transportador de serotonina (SERT) por un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) en la neurona presináptica aumenta la serotonina en todos los receptores, con acciones antidepresivas mediadas por $5HT_{1A}$ pero también disfunción sexual, insomnio y ansiedad mediadas por $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$. (B) La inhibición del SERT por un antagonista/ inhibidor de la recaptación de serotonina 2A ($5HT_{2A}$) (SARI) en la neurona presináptica aumenta la serotonina en los receptores $5HT_{1A}$, donde da lugar a acciones antidepresivas. Sin embargo, la acción SARI también bloquea las acciones de la serotonina en receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, no logrando así causar disfunción sexual, insomnio, o ansiedad. De hecho, estas acciones de bloqueo en los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ pueden mejorar el insomnio y la ansiedad, y teóricamente pueden ejercer acciones antidepresivas propias.

tonina para actuar en todos los receptores de serotonina, tanto teóricamente con acciones terapéuticas de estimulación de los receptores $5HT_{1A}$, como con efectos secundarios como "el precio a pagar" por la estimulación simultánea de receptores $5HT_{2C}$ y $5HT_{2A}$ que en teoría causa disfunción sexual, insomnio y activación/ansiedad, así como otros receptores 5HT (Figura 7-49A). Sin embargo, con la trazodona, los receptores $5HT_{1A}$ son estimulados mediante la elevación de los niveles de serotonina cuando el SERT es inhibido, pero los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ son bloqueados por la trazodona (Figura 7-49B). Este perfil farmacológico altera el perfil clínico de la trazodona, y explica por qué la trazodona no está relacionada con la disfunción sexual o insomnio/ansiedad y es de hecho un tratamiento para el insomnio/ansiedad. El mismo perfil clínico es aplicable a otros agentes con propiedades antagonistas $5HT_{2A}$ como los antipsicóticos atípicos y la mirtazapina, cuando se añaden a SSRIs/SNRIs, lo que cambia el perfil clínico de SSRIs/SNREs administrados como monoterapias (Figura 7-49). También, la combinación de antagonismo $5HT_{2A}$ con estimulación $5HT_{1A}$ causa refuerzo de glutamato y de liberación de dopamina subsiguiente, como se explica en el Capítulo 5 y queda ilustrado en las Figuras 5-15 y 5-16, lo que también podría contribuir al perfil antidepresivo de agentes que bloquean simultáneamente los receptores $5HT_{2A}$ y estimulan los receptores $5HT_{1A}$, como la trazodona, la mirtazapina, algunos antipsicóticos atípicos y la combinación de SSRIs/SNRIs con estos diversos fármacos que son antagonistas $5HT_{2A}$s.

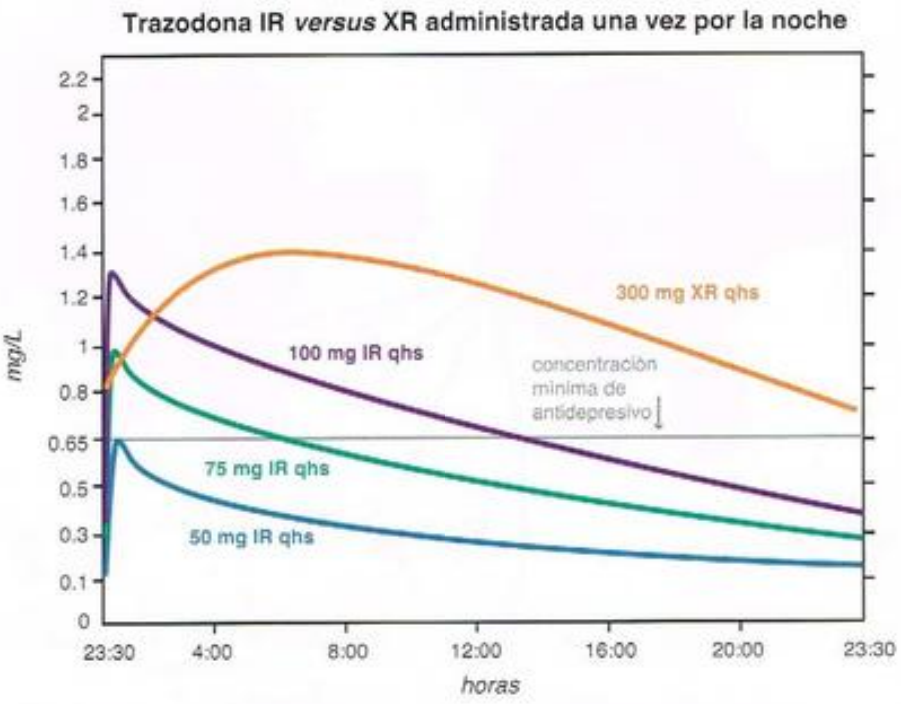



**Figura 7-50. Trazodona IR *versus* XR administrada una vez por la noche.** Aquí se muestran estimaciones estables de los niveles de trazodona en plasma a partir de la dosificación hipnótica de 50, 75 o 100 mg una vez al día por la noche de trazodona de liberación inmediata (IR) durante nueve días. Las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan rápidamente con una caída igualmente rápida durante la noche. Los niveles mínimos estimados para obtener acciones antidepresivas de trazodona se alcanzan, como mucho, de manera transitoria mediante dosificación hipnótica. Por el contrario, 300 mg de trazodona de liberación prolongada (XR) administrada una vez por la noche genera niveles en plasma que aumentan lentamente y nunca caen por debajo de concentraciones antidepresivas mínimas. Los picos de trazodona XR con 300 mg son más o menos lo mismo que los niveles máximos de trazodona IR con 100 mg.

### ¿Diferente fármaco según las diferentes formulaciones?

La trazodona no suele emplearse a altas dosis como antidepresivo porque tiene una vida media corta que requiere múltiples dosis al día y puede ser muy sedante a ciertos niveles de dosificación de antidepresivos. La trazodona viene en una formulación de liberación inmediata (IR) y en diversas formulaciones de liberación controlada en diferentes países (Figura 7-50). La formulación de liberación inmediata de trazodona tiene un inicio de acción relativamente rápido y corta duración de acción y en dosis bajas como hipnótico; los pacientes solo necesitan tomarla una vez al día por la noche (Figura 7-50). Los niveles de trazodona suben rápidamente y después bajan desde su máximo rápidamente tras provocar sedación en el pico de dosis, haciendo que las acciones hipnóticas tengan un inicio rápido, pero con desaparición antes de la mañana, sin efecto de resaca (Figura 7-50). Estas propiedades farmacológicas hacen que la trazodona a bajas dosis sea un hipnótico ideal pero no un antidepresivo ideal.

A dosis altas de antidepresivo administradas una vez al día por la noche, puede haber efecto de resaca a la mañana siguiente; dividir la dosis del antidepresivo en dos o tres veces al día sigue dando lugar a acumulación de los niveles de trazodona y sedación diurna inaceptable (Figura 7-50). Por el contrario, altas dosis de formulaciones de liberación controlada administradas una vez al día por la noche no alcanzan los picos sedantes de la liberación inmediata durante el día, y así son antidepresivos sin sedación, lo que resulta ideal para un antidepresivo (Figura 7-50). Por motivos desconocidos, las altas dosis de trazodona en formulaciones de liberación controlada no son tan extensamente empleadas en la práctica clínica como la combinación de trazodona a bajas dosis con SSRIs/SNRIs, que resulta farmacológicamente similar. Quizá los clínicos desconocen que las propiedades adicionales de la trazodona sumadas a SSRIs/SNRIs probablemente no solo sirvan para reforzar la eficacia de los SSRIs/SNRIs en depresión y ansiedad, sino también para tener un efecto más que hipnótico. Estos efectos terapéuticos también serían posibles con las formulaciones más tolerables de liberación controlada de trazodona como monoterapia a altas dosis.

## Antidepresivos clásicos: inhibidores de la MAO

Los primeros antidepresivos clínicamente eficaces que se descubrieron fueron los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Fueron descubiertos por accidente cuando se vio que un fármaco antituberculoso, la iproniacida, ayudaba en la depresión que coexiste en algunos pacientes con tuberculosis. Se descubrió que este fármaco funcionaba en la depresión inhibiendo la enzima MAO. Sin embargo, esta inhibición de la MAO no estaba relaciona-

da con sus acciones antituberculosas. Aunque son bien conocidos como potentes antidepresivos, los MAOIs son también agentes terapéuticos altamente efectivos para algunos trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico y la fobia social. Los inhibidores de la MAO tienden, sin embargo, a infrautilizarse en la práctica clínica. Hay muchas razones que explican esto, incluyendo el hecho de que hay muchas otras opciones terapéuticas hoy en día y una carga de desinformación y mitología que hace que los clínicos actuales no lleguen a familiarizarse con su empleo.

Los inhibidores de la MAO fenelcina, tranilcipromina e isocarboxazida (Tabla 12-4) son todos ellos inhibidores enzimáticos irreversibles y por eso la actividad enzimática no reaparece hasta que una nueva enzima es sintetizada, unas 2-3 semanas más tarde. La anfetamina es en sí misma un inhibidor débil de la MAO. Algunos inhibidores de la MAO como la tranilcipromina tienen estructuras químicas modeladas a partir de la anfetamina; por lo que, aparte de sus propiedades inhibidoras de la MAO también tienen propiedades semejantes a las de la anfetamina de liberación de dopamina. La selegina no tiene por sí misma propiedades semejantes a las de la anfetamina pero se metaboliza a *l*-anfetamina y *l*-metaanfetamina. De esta forma, hay una unión estrecha entre los mecanismos de algunos inhibidores de la MAO y acciones adicionales de liberación de dopamina a la anfetamina. Por eso no es sorprendente que uno de los agentes potenciadores empleados para reforzar la acción de los inhibidores de la MAO en pacientes resistentes al tratamiento sea la anfetamina, administrada con gran precaución a cargo de expertos, mientras se monitoriza la presión arterial.

### Subtipos de MAO

Hay dos subtipos de MAO, la MAO A y la B (Tabla 7-1). La forma A metaboliza preferentemente las monoaminas más estrechamente relacionadas con la depresión (por ejemplo serotonina y norepinefrina) mientras que la forma B metaboliza preferentemente aminas traza como la feniletilamina. Ambas MAOS, A y B, metabolizan la dopamina y la tiramina. Ambas se encuentran en el cerebro. Se cree que las neuronas noradrenérgicas (Figura 6-26) y dopaminérgicas (Figura 4-6) contienen tanto la forma A como la B, con quizá un predominio de la forma A, mientras que se cree que las neuronas serotoninérgicas solo contienen la forma B (Figura 5-14). Fuera del cerebro, con la excepción de las plaquetas y los linfocitos que tienen MAO-B, la MAO-A es el subtipo mayoritario (Tabla 7-1).

**Tabla 7-1** Subtipos de MAO

| | MAO-A | MAO-B |
|---|---|---|
| Sustratos | Serotonina<br>Norepinefrina<br>Dopamina<br>Tiramina | Dopamina<br>Tiramina<br>Feniletilamina |
| Distribución tisular | Cerebro, intestino, hígado, placenta, piel | Cerebro, plaquetas, linfocitos |

La MAO-A cerebral debe ser inhibida para que los antidepresivos sean eficaces con tratamiento de MAOI (Figura 7-51). Esto no es sorprendente, dado que esta es el subtipo de la MAO que metaboliza preferentemente la serotonina y la norepinefrina, dos de los tres componentes del sistema de neurotransmisión trimonoaminérgico relacionado con la depresión y las acciones antidepresivas, y cuyos niveles cerebrales se elevan tras la inhibición de la MAO-A (Figura 7-51). La MAO-A, junto a la MAO-B, también metaboliza dopamina, pero la inhibición de la MAO-A sola no parece llevar a incrementos importantes en los niveles cerebrales de dopamina, puesto que la MAO-B puede todavía metabolizar dopamina (Figura 7-51).

La inhibición de la MAO-B no es útil como antidepresivo, dado que no tiene efectos directos sobre el metabolismo de la serotonina ni de la norepinefrina y debido a la acción continua de la MAO-A se acumula poca o ninguna dopamina (Figura 7-52) ¿Cuál es, por tanto, el valor terapéutico de la inhibición de la MAO-B? Cuando esta enzima se inhibe selectivamente puede incrementar la acción de la levodopa administrada concomitantemente en la enfermedad de Parkinson. Se cree también que la MAO-B transforma algunos sustratos de aminas ambientales, denominados protoxinas, en toxinas que pueden producir daño a las neuronas y posiblemente contribuir al declive funcional de la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B puede, de esta forma, alterar este proceso, y se especula si esto podría ralentizar el curso de varios trastornos degenerativos, incluyendo la enfermedad de Parkinson. Dos inhibidores de la MAO, la selegilina y la rasagilina, administrados oralmente en dosis selectivas para inhibir la MAO-B han sido aprobados para su uso en la enfermedad de Parkinson, pero no son efectivos a estas dosis selectivas de la MAO-B como antidepresivos.

Quizá el papel más importante de la MAO-B en psicofarmacología es cuando se inhibe simultáneamente con la MAO-A. En ese caso, hay una potente liberación de dopamina así como de serotonina y norepinefrina (Figura 7-53). Esto podría, teóricamente, aportar la eficacia

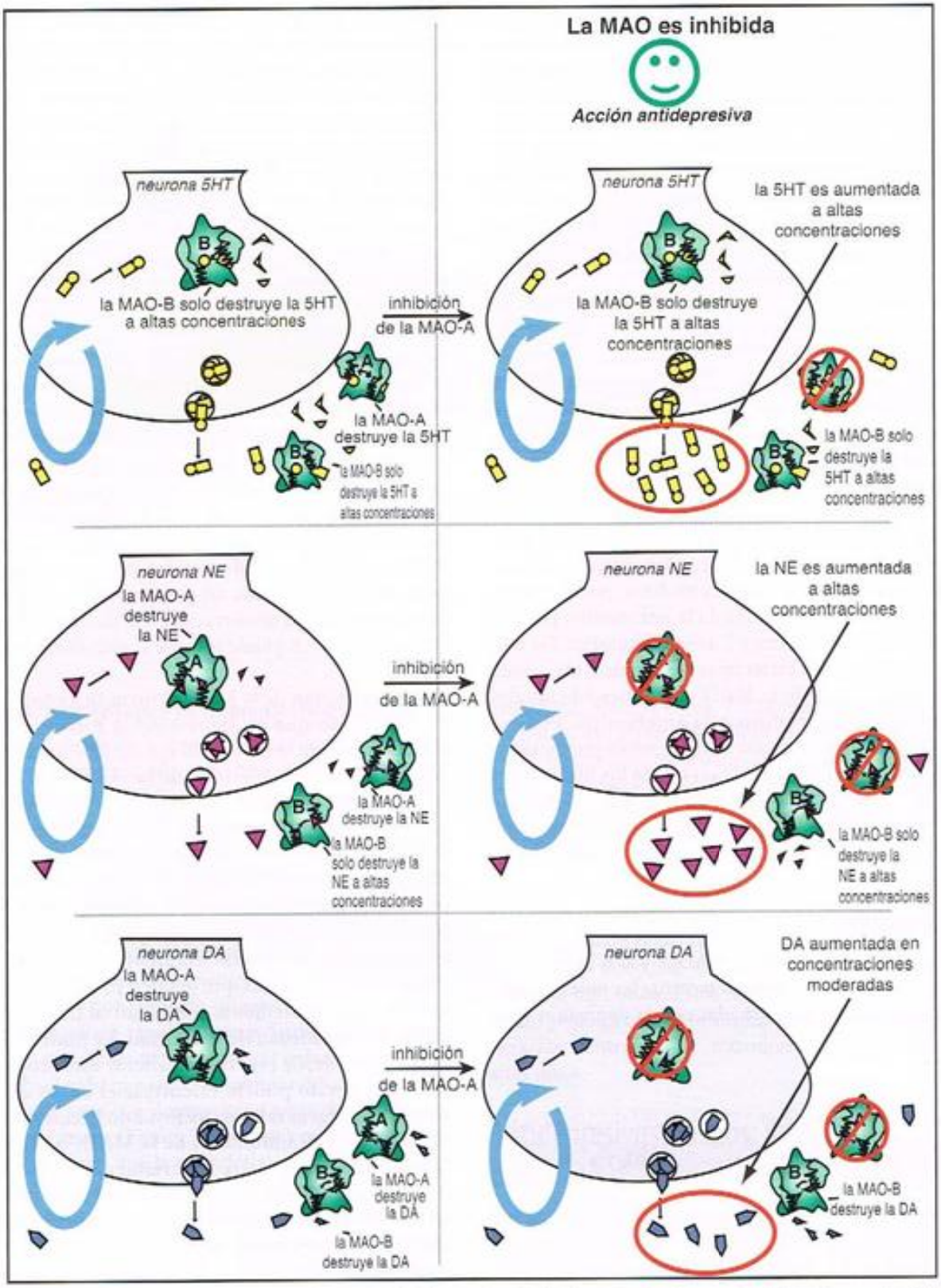



**Figura 7-51. Inhibición de la monoaminooxidasa A (MAO-A).** La enzima MAO-A metaboliza la serotonina (5HT) y la norepinefrina (NE) así como la dopamina (recuadros de la izquierda). Esto significa que la inhibición de la MAO-A eleva la 5HT, la NE y la DA (recuadro de la derecha) pero el incremento de dopamina no es tan grande como el de 5HT o NE porque la MAO-B puede continuar metabolizando la DA (recuadro inferior derecho).La inhibición de la MAO-A es una estrategia antidepresiva eficaz.

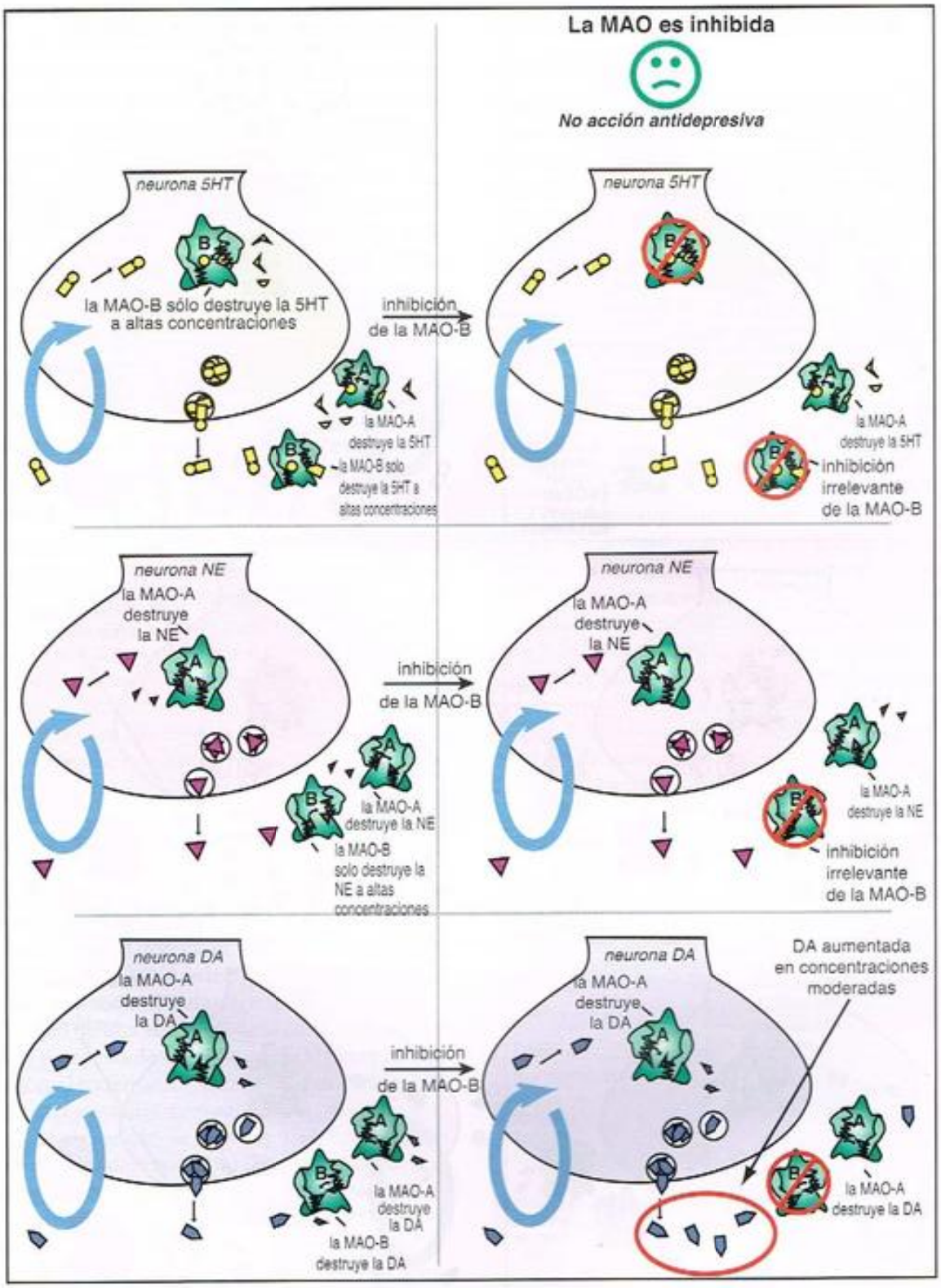



**Figura 7-52. Inhibición de la monoaminooxidasa B (MAO-B).** Los inhibidores selectivos de la MAO-B no tienen eficacia antidepresiva. Esto es porque la MAO-B sólo metaboliza la 5HT y la NE a altas concentraciones (dos recuadros superiores de la izquierda). Puesto que el papel de la MAO-B en el metabolismo de la 5HT y de la NE es pequeño, su inhibición no parece ser relevante para la concentración de estos neurotransmisores (dos recuadros derechos superiores). La inhibición selectiva de la MAO-B también tiene de alguna forma efectos limitados sobre las concentraciones de dopamina, dado que la MAO-A continúa metabolizándola. Sin embargo, la inhibición de la MAO-B sí incrementa la DA en cierto grado, lo cual puede resultar terapéutico en otros trastornos como la enfermedad de Parkinson.

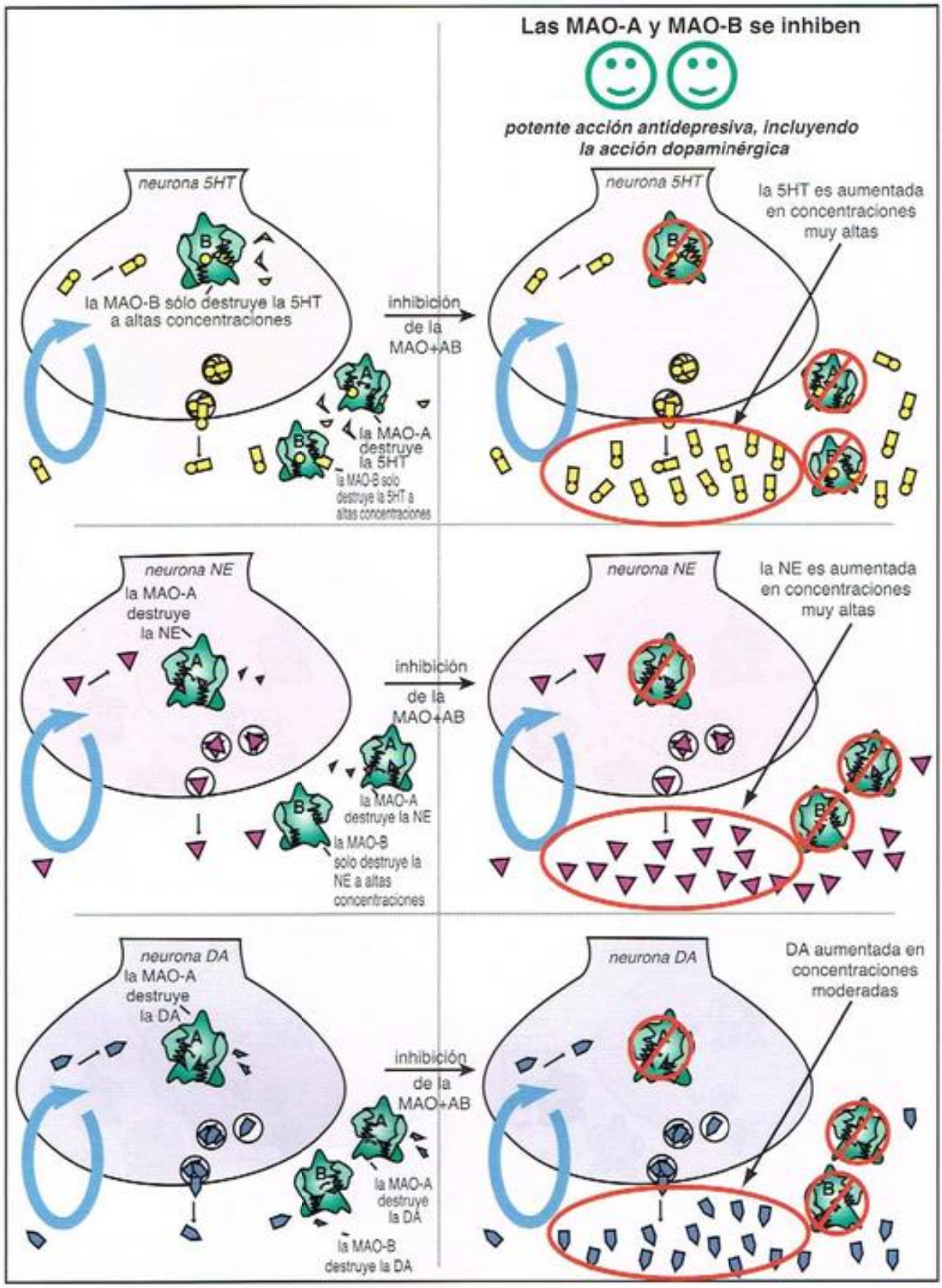



**Figura 7-53. Inhibición combinada de la monoaminooxidasa A MAO-A y de la monoaminooxidasa B MAO-B.** La inhibición combinada de la MAO-A y de la MAO-B puede tener potentes efectos antidepresivos gracias al incremento, no solo de la serotonina (5HT), y de la norepinefrina (NE) sino también de la dopamina (DA). La inhibición tanto de la MAO-A, que metaboliza la 5HT, la NE y la DA, como de la MAO-B, que metaboliza fundamentalmente la DA (recuadros de la izquierda), lleva a mayores incrementos de estos tres neurotransmisores que la inhibición aislada de una de las dos enzimas.

antidepresiva más potente en todo el rango de síntomas depresivos, desde el afecto positivo disminuido al negativo incrementado (ver Figura 6-46). De esta forma, la inhibición de la MAOA junto a la MAO-B es una de las pocas estrategias terapéuticas disponibles para elevar la dopamina en la depresión y, por tanto, tratar los síntomas refractarios del afecto positivo disminuido. Esta es una buena razón para que los especialistas en psicofarmacología se sumen a la práctica de la administración de inhibidores de la MAO, puesto que pueden disponer de una estrategia adicional dentro de su arsenal para pacientes con síntomas resistentes al tratamiento o afecto positivo disminuido, lo cual es un problema muy común en la práctica especializada.

### ¿Es el aumento de actividad de la MAO-A la causa de la deficiencia de monoamina en algunos pacientes con depresión?

Una hipótesis para los bajos niveles de monoaminas en depresión viene de recientes estudios de neuroimagen de la MAO-A que muestran elevados niveles de actividad de la MAO-A en pacientes deprimidos. Esto serviría para predecir una reducción de la disponibilidad funcional de los neurotransmisores monoaminérgicos. Los SSRIs no reducen los niveles de MAO-A, pero por supuesto si lo hacen los MAOIs. Algunos estudios sugieren que los pacientes que se recuperan de su depresión con tratamiento SSRI, pero no recuperan simultáneamente niveles normal de MAO-A, mantienen su vulnerabilidad a la recaída. El tratamiento con inhibidores de la MAO-A únicamente reducirá las elevaciones en la actividad de la MAO-A en comparación con cualquier otro antidepresivo y por tanto sería preferible para algunos pacientes con depresión. Incluso es posible que los altos niveles de MAO-A estén relacionados con ciertos tipos de resistencia al tratamiento. Para respaldar el potencial papel de una actividad de la MAO-A anormal como causa potencial de depresión o de algunas formas de resistencia al tratamiento, entra en juego el descubrimiento de una proteína denominada R1 (represor 1) que controla la expresión de MAO-A. La R1 puede estar agotada tanto en la depresión tratada como en la no tratada, provocando una falta de represión de síntesis de MAO-A y así un aumento en la actividad de la MAO-A en la depresión, con el consiguiente descenso en monoaminas. Actualmente, no es posible identificar de antemano a los pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con MAOI y estos test aún no están disponibles en la práctica clínica, pero señala el potencial de conocer cómo usar los MAOIs para el tratamiento de la depresión.

## Mitos, desinformación y un manual para MAOIs

Para prescribir MAOIs en la práctica clínica, es necesario comprender cómo gestionar dos elementos: dieta e interacciones farmacológicas. Las siguientes tablas organizan estos elementos en varios gráficos para corregir mitos y desinformación sobre los MAOIs, aportando una perspectiva real y proponiendo un soluciones para la gestión clínica que denominaremos el "Manual del usuario" de MAOI.

### La interacción alimentaria de la tiramina

Uno de los mayores obstáculos para el empleo de los inhibidores de la MAO ha sido tradicionalmente el riesgo de que un paciente que tome estos fármacos pueda desarrollar una reacción hipertensiva tras incrementar la tiramina en su dieta (Tabla 7-2). El cuerpo, normalmente tiene una impresionante capacidad para procesar la tiramina y una persona cualquiera es capaz de gestionar bien una ingesta de cerca de 400 mg de tiramina antes de que se eleve la presión arterial. Además, una comida "rica en tiramina" representa solo cerca de 40 mg de tiramina (Figura 7-54). Sin embargo, la tiramina en presencia de inhibición de MAO-A puede elevar la tensión arterial porque la norepinefrina no se destruye de manera segura (Figura 7-55). De hecho, se precisa tan solo una ingesta de 10 mg de tiramina para elevar la presión arterial cuando la MAOA está inhibida (Figura 7-55). Dado el peligro potencial de una crisis hipertensiva por una reacción de tiramina en pacientes que toman MAOIs irreversibles, se

**Tabla 7-2** Crisis hipertensiva

| **Definida por tensión arterial diastólica > 120 mmHg**<br>**Reacción potencialmente fatal caracterizada por:** |
|---|
| Dolor de cabeza occipital que puede irradiar frontalmente |
| Palpitación |
| Rigidez o dolor en cuello |
| Náusea |
| Vómito |
| Sudoración (a veces con fiebre) |
| Pupilas dilatadas, fotofobia |
| Taquicardia o bradicardia, que puede estar relacionado con dolor pectoral constrictivo |

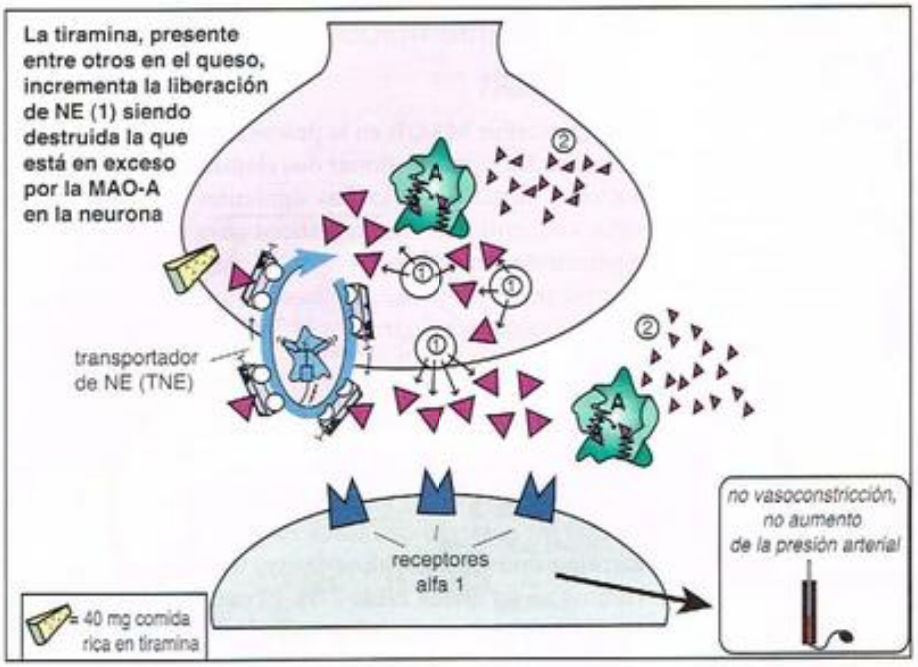



**Figura 7-54. La tiramina incrementa la liberación de norepinefrina.** La tiramina es una amina presente en varios alimentos, incluido el queso. En esta figura se indica como una comida rica en tiramina (40 mg mostrados aquí como queso) produce un incremento de la liberación de norepinefrina (NE) (1). Sin embargo, en circunstancias normales, la enzima monoaminooxidasa A (MAO-A) destruye fácilmente el exceso de NE liberado por la tiramina (2), y no se produce ningún daño (por ejemplo vasoconstricción y elevación de la presión arterial).

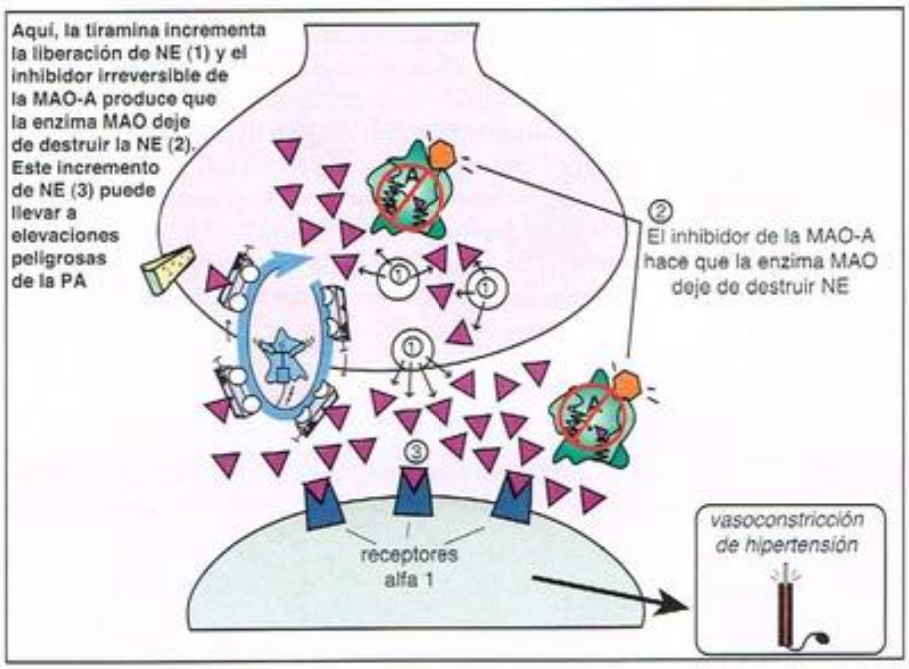



**Figura 7-55. Inhibidores de la monoaminooxidasa A (MAO-A) y tiramina.** Aquí, la tiramina está liberando norepinefrina (1) tal como mostrábamos en la Figura 7-54. Sin embargo, la MAO-A está siendo también inhibida por un inhibidor irreversible de la MAO-A (2). Esto produce que se detenga la destrucción de NE (2). Como indicábamos en la Figura 12-65, el inhibidor de la MAO-A produce ya por sí mismo un incremento de la NE, cuando tiene lugar esa inhibición a la vez que está presente la tiramina, esta combinación puede conducir a una acumulación peligrosa de NE (3). Tal acumulación de NE puede llevar a una estimulación excesiva de los receptores adrenérgicos postsinápticos (3) y, por tanto, a una peligrosa vasoconstricción y elevación de la presión arterial.

ha desarrollado cierta mitología sobre la cantidad de tiramina que contienen diversos alimentos y, por tanto, cuáles son las restricciones dietéticas necesarias (Tabla 7-3). Puesto que en ocasiones la reacción a la tiramina es denominada "reacción al queso" hay un mito de que se debe restringir todo el queso. Sin embargo, esto es solo cierto para quesos muy curados, pero no para la mayoría del queso procesado o de los quesos empleados en las pizzas de las cadenas comerciales. Tampoco es cierto que los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la MAO deban evitar el vino o la cerveza. La cerveza enlatada o embotellada es baja en tiramina; generalmente solo se debe evitar la cerveza de barril y las no pasteurizadas; y muchos vinos, en realidad, son bajos en tiramina. Por supuesto, cada prescriptor debería aconsejar a los pacientes que toman los inhibidores de la MAO clásicos sobre la dieta y estar al día del contenido en tiramina de los alimentos que el paciente desea comer (Tabla 7-3).

**Tabla 7-3** Directrices alimentarias para pacientes que toman inhibidores de la MAO

| **El mito** | |
|---|---|
| Si tomas un MAOI, no puedes comer queso, ni beber vino, ni cerveza; tampoco muchos otros alimentos que contienen tiramina, o de lo contrario puedes desarrollar crisis hipertensiva. | |
| **La verdad** | |
| Hay pocas cosas a evitar (y son fáciles de recordar), pero en la práctica la dieta no es realmente un problema … … a menos que te vayas a comer media arroba de queso azul. | |
| **Manual del usuario** | |
| **Alimentos a evitar[a]** | **Alimentos permitidos** |
| Secos, curados, ahumados, fermentados, carne, ave o pescado pasado o mal almacenado | Carne, ave o pescado fresco o procesado; pescado bien almacenado, marinado o ahumado |
| Judías | Resto de verduras |
| Quesos curados | Lonchas de queso procesado, queso *cottage*, queso *ricotta*, yogurt, queso cremoso |
| Cerveza de barril y no pasteurizada | Cerveza enlatada o embotellada y alcohol |
| Levadura de cerveza (Marmite) y levadura de panadería | |
| *Sauerkraut, kimchee* | |
| Productos de soja/tofu | Cacahuetes |
| Cáscara de plátano | Plátanos, aguacates, frambuesas |
| Suplementos alimenticios que contengan tiramina | |

[a]No necesario para selegilina 6 mg transdérmica o baja dosis oral.

De hecho, hay dos MAOIs que no requieren restricciones alimentarias. La selegilina es un inhibidor selectivo de la MAO-B a bajas dosis orales; la administración de bajas dosis orales de selegilina no conlleva restricciones alimentarias, pero también es cierto que no inhibe la MAO-A en el cerebro, y por tanto no es un antidepresivo. Una alta dosis oral de selegilina sí inhibe la MAO-A, y por tanto tiene efectos antidepresivos, pero requiere la restricción de tiramina. Sin embargo, cuando se trata de selegilina con parche transdérmico, esta solución permite la inhibición de MAO-A y MAO-B en el cerebro mientras que se evita ampliamente la inhibición de MAO-A en el intestino (Figura 7-56). Es decir, la administración transdérmica es como una perfusión intravenosa sin la aguja, llevando el fármaco directamente al torrente sanguíneo, llegando al cerebro en altas dosis y evitando un primer paso por el hígado (Figura 7-56). Para cuando el fármaco recircula al intestino e hígado, tiene unos niveles mucho más reducidos e inhibe significativamente solo la MAO-B en estos tejidos. Esta acción es suficientemente sólida y selectiva a bajas dosis de selegilina transdérmica, y por tanto no son necesarias restricciones alimentarias de tiramina. A dosis altas de selegilina transdérmica, hay probablemente algo de inhibición en el tubo digestivo de la MAOA, siendo prudente cierta restricción de tiramina.

Otro mecanismo para reducir teóricamente el riesgo de reacciones a la tiramina es el empleo de inhibidores reversibles de la MAO-A (RIMAs). La inhibición irreversible de MAO-A, como con los MAOIs más antiguos (Figura 7-54), impide que la MAO-A entre en funcionamiento de nuevo; la actividad enzimática vuelve solo después de que la enzima es sintetizada. Los RIMAs, por otro lado, pueden ser eliminados de la enzima mediante inhibición competitiva por sustratos de la MAO-A (Figura 7-57). Así, cuando la tiramina libera norepinefrina, hay una competición por la unión a MAO-A, y si los niveles de norepinefrina son lo suficientemente altos, pueden desplazar el RIMA de la MAO-A y la actividad enzima queda restaurada, permitiendo la normal destrucción de la norepinefrina extra y reduciendo así el riesgo de una reacción a la tiramina (Figura 7-57). Sin embargo, el RIMA moclobemida sigue teniendo las advertencias de restricción alimentaria de los MAOIs irreversibles. Un nuevo

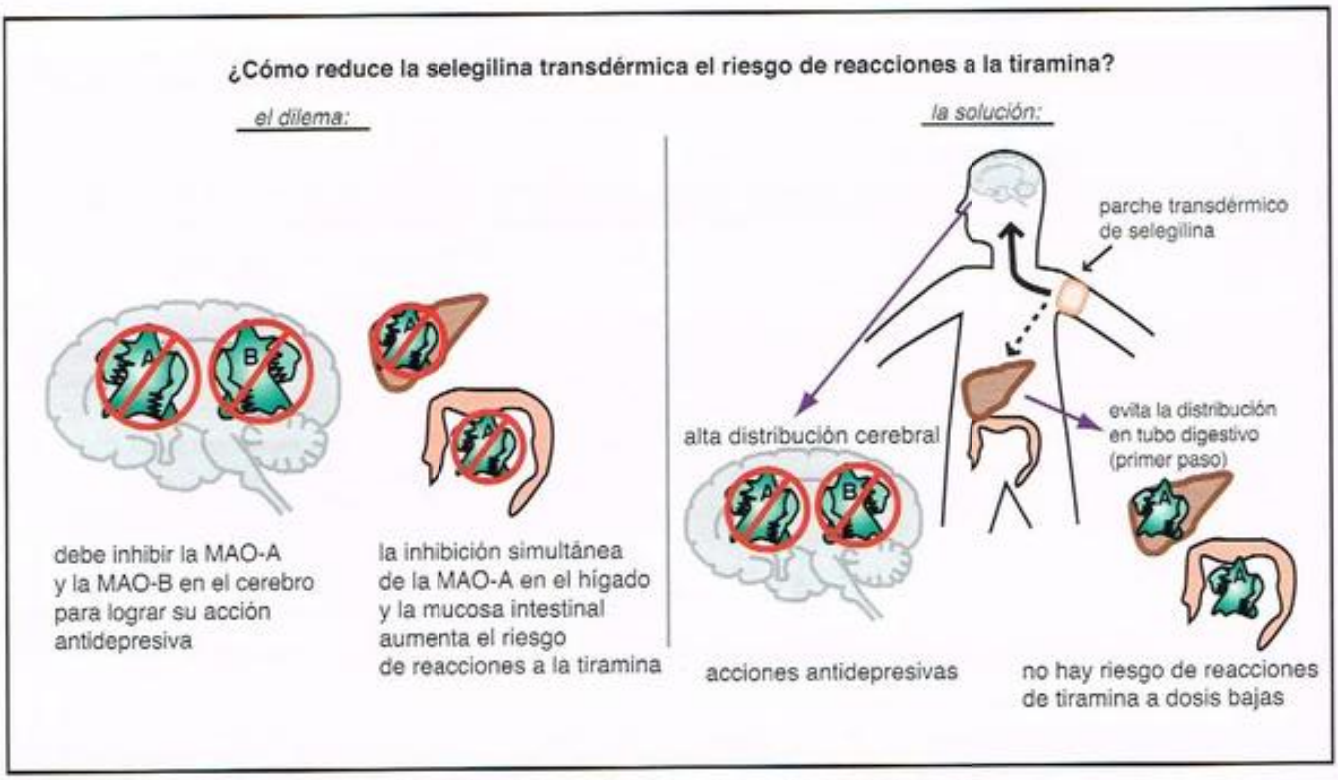



**Figura 7-56. Selegilina transdérmica.** El inhibidor selectivo de la MAO-B selegilina tiene eficacia antidepresiva solo cuando se da a dosis lo suficientemente altas como para inhibir la MAO-A; pero cuando se administra oralmente a estas dosis puede producir una reacción a la tiramina. ¿Cómo puede este inhibidor ejercer sus efectos antidepresivos, inhibiendo la MAO A y B del cerero, evitando la reacción a la tiramina que se produce por su inhibición de la MAO-B en el intestino? La administración transdérmica de selegilina distribuye el fármaco directamente en el torrente sanguíneo, alcanzando al cerebro en dosis altas y teniendo de esta forma efectos antidepresivos, pero evitando el primer paso a través del hígado y reduciendo así el riesgo de una reacción a la tiramina.

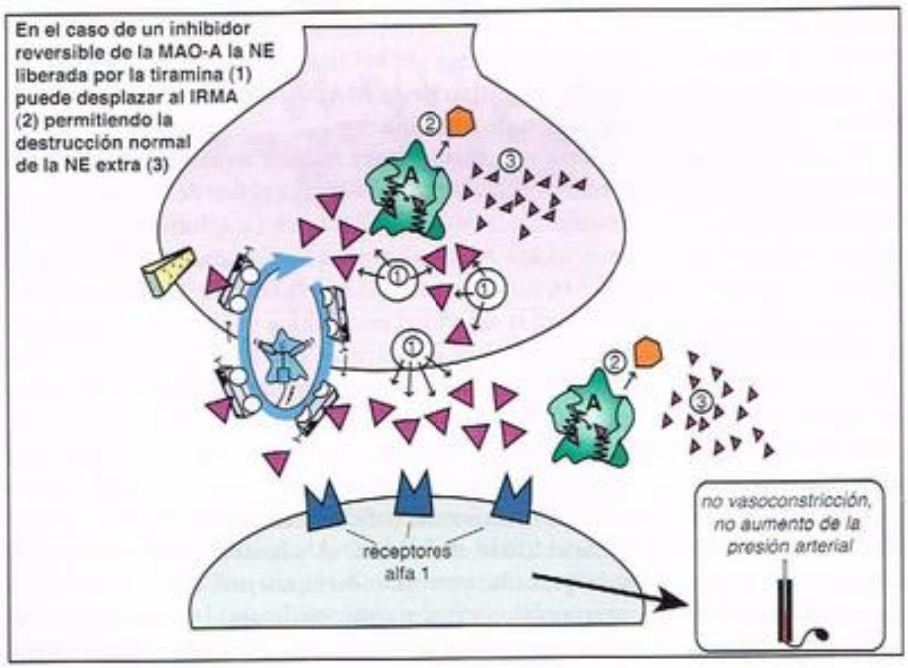



**Figura 7-57. Inhibición reversible de la monoaminooxidasa A.** Aquí se muestra la combinación de un inhibidor de la MAO-A y de la tiramina. Sin embargo, aquí se trata de un subtipo de inhibidor de la familia de los reversibles (IRMA). La acumulación de la NE liberada por la tiramina (1) puede desplazar al IRMA (2) permitiendo la destrucción normal de la NE extra (3).

RIMA en última fase de ensayos clínicos es TriRima (CX157) que se espera no requiera restricciones alimentarias.

### Interacciones farmacológicas con MAOIs

Aunque los inhibidores de la MAO son famosos por sus reacciones a la tiramina, la verdad es que las interacciones farmacológicas son clínicamente más importantes que las que se producen con la dieta porque son potencialmente más comunes, y en algunos casos pueden ser mucho más peligrosas e incluso fatales. Las interacciones farmacológicas con los MAOIs no son bien comprendidas por muchos clínicos. Dado que muchos candidatos para tratamiento con MAOIs requerirán tratamiento concomitante de muchos fármacos con el tiempo, incluyendo tratamiento para resfriados y catarros, así como para dolor, esto puede hacer que muchos farmacólogos decidan no prescribir un MAOI si no saben qué fármacos son seguros y cuáles ha que evitar.

Hay dos tipos generales de interacciones farmacológicas con los MAOIs potencialmente peligrosas: las que pueden elevar la tensión arterial por acciones simpatomiméticas, y las que pueden provocar un síndrome serotoninérgico fatal por inhibición de la recaptación de serotonina.

### MAOIs y simpatomiméticos a evitar o administrar con precaución

Cuando se añaden a un MAOI fármacos que potencian la estimulación adrenérgica mediante un mecanismo distinto a la inhibición MAO, pueden darse reacciones hipertensivas potencialmente peligrosas. Por ejemplo, los descongestivos estimulan los receptores postsinápticos $\alpha_1$ directamente o indirectamente (Figura 7-58A); esto constriñe los vasos sanguíneos nasales, pero típicamente no eleva la tensión arterial a dosis terapéuticas cuando los descongestivos son administrados de forma aislada. Los MAOIs elevan la norepinefrina, pero esto por sí solo no suele elevar la tensión arterial tampoco (Figura 7-58B). Sin embargo, la estimulación $\alpha_1$ directa de un descongestivo combinada con la elevación de norepinefrina que ocurre cuando se toma un MAOI podría ser suficiente para causar hipertensión o incluso crisis hipertensivas (Figura 7-58C). Esto es menos probable con la administración tópica/intranasal y menos probable en sujetos que no son vulnerables a hipertensión, pero debe ser controlado en cualquier paciente que tome un descongestivo con un MAOI. Otros agentes que pueden aumentar la actividad noradrenérgica incluyen estimulantes, algunos antidepresivos y otros que aparecen en la Tabla 7-4. Para pacientes con resfriados/ infecciones de las vías respiratorias superiores que están tomando MAOIs, probablemente sea mejor emplear antihistaminas, que son seguras con la excepción de aquellas que también son inhibidores de la recaptación de serotonina (por ej., bromfeniramina y clorfeniramina) (Tabla 7-4). Las medicinas para la tos con expectorantes o codeína son seguras, pero hay que evitar el dextrometorfano, un débil inhibidor de la recaptación de serotonina.

### Interacciones de MAOI con anestésicos

Tanto los anestésicos de anestesia general como anestesia local que contienen epinefrina pueden provocar cambios en la tensión arterial (Tabla 7-4). Así, para un paciente que toma un inhibidor de la MAO y que necesita un anestésico local, habría que escoger un agente que no contenga vasoconstrictores (Tabla 7-5). Para cirugía programada, conviene terminar el lavado del inhibidor de la MAO 10 días antes de la cirugía (Tabla 7-5). Para cirugía urgente o programada cuando el paciente aún está tomando un inhibidor de la MAO, se puede emplear con precaución una benzodiacepina, mivacurium, rapacuronium, morfina o codeína (Tabla 7-5).

### Evitar los MAOIs con agentes serotoninérgicos

Una combinación potencialmente mucho más peligrosa que la de los estimulantes adrenérgicos y las MAOIs es la combinación de agentes que inhiben la recaptación de serotonina con los que inhiben la MAO. La inhibición del transportador serotonina (SERT) da lugar a niveles terapéuticos de aumento de la disponibilidad sináptica de serotonina (Figura 7-59A), al igual que la inhibición de MAO-A (Figura 7-59B). Sin embargo, en combinación, estos dos mecanismos pueden provocar excesiva estimulación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos, con potencial de causar un síndrome serotoninérgico fatal o toxicidad por serotonina (Figura 7-59C). Las características clínicas generales de la toxicidad de serotonina pueden ir desde migrañas, mioclono, agitación y confusión, en la parte leve del espectro, hasta hipertermia, convulsiones, coma, colapso cardiovascular, daño cerebral hipertérmico permanente e incluso muerte, en la parte grave del espectro. Los primeros criterios de diagnóstico para toxicidad por serotonina (síndrome) fueron desarrollados por Sternbach basándose en el examen de informes de casos publicados (Tabla 7-6). Sin embargo, estos criterios pueden carecer de sensitividad y especificidad. Las limitaciones aparentes de los criterios de Sternbach para toxicidad por serotonina llevó al grupo de Gilman en Australia a desarrollar un conjunto de criterios de diagnóstico denominados *Hunter Serotonin Toxicity Criteria* basados en análisis retrospectivos de más 2.200 pacientes que experimentaron sobredosis de un fármaco serotoninérgico (Tabla 7-7). Solo cinco de las características clínicas asociadas a toxicidad por serotonina eran necesarios para hacer un diag-

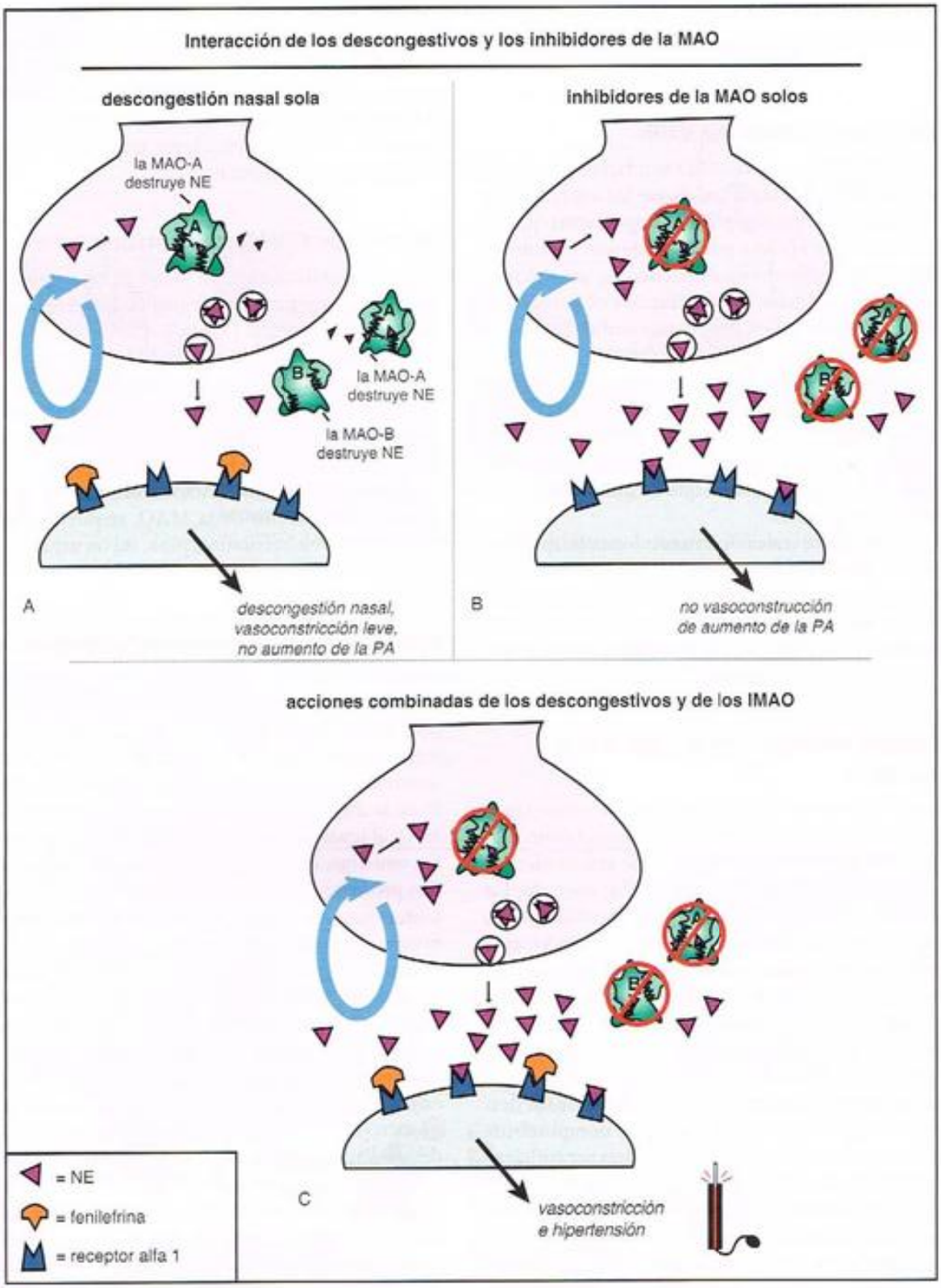



**Figura 7-58. Interacciones de los descongestivos y los inhibidores de la monoaminooxidasa MAO.** Los descongestivos que estimulan los receptores $\alpha_1$ postsinápticos como la fenilefrina, pueden interactuar con los inhibidores de la MAO e incrementar el riesgo de una reacción a la tiramina. Los descongestivos funcionan produciendo vasoconstricción de los vasos nasales, pero a las dosis empleadas habitualmente no producen elevación de la presión arterial (A). Un inhibidor de la MAO dado solo (y sin la ingesta de tiramina) eleva la norepinefrina pero no produce habitualmente ni vasoconstricción ni elevación de la presión arterial (B). Sin embargo, las acciones noradrenérgicas del inhibidor de la MAO combinadas con la estimulación directa $\alpha_1$ de un descongestivo pueden ser suficientes para causar hipertensión o incluso crisis hipertensivas (C).

**Tabla 7-4** Fármacos que potencian la norepinefrina y que deben ser usados con precaución con inhibidores de la MAO

| **El mito** |
|---|
| Si se está tomando un MAOI, no se puede tomar nada que tenga inhibición de la recaptación de norepinefrina, lo que significa:<br>(1) No se puede hacer una anestesia local o general; por eso, los pacientes que necesitar intervenciones dentales, suturas, o cirugía no pueden tomar un MAOI.<br>(2) No se pueden tomar medicaciones para el resfriado, como descongestivos, antihistaminas, o antitusivos; por eso los pacientes que se resfrían no pueden tomar MAOIs.<br>(3) No se pueden tomar estimulantes; por eso, los pacientes que necesitan estimulantes no pueden tomar MAOIs. |
| **La verdad** |
| Precaución al usar anestésicos locales que contengan epinefrina y al usar anestesia general, dado que puede provocar cambios en la tensión arterial. |
| Los descongestivos y estimulantes simpatomiméticos deben emplearse con precaución, con control de la tensión arterial en pacientes para los que los beneficios son superiores a los riesgos y tan solo deben evitarse en poblaciones de alto riesgo/bajo beneficio. |

**Manual del usuario: usar con precaución***

| Descongestivo | Estimulantes | Antidepresivos con inhibición de la recaptación de norepinefrina | Otros |
|---|---|---|---|
| Fenilefrina | Anfetamina | La mayoría de los tricíclicos | Fentermina |
| Pseudoefedrina | Metilfenidato | NRIs | Anestésicos locales que contienen vasoconstrictores |
| | Modafinilo | SNRIs | Tramadol, tapentadol |
| | Armodafinil | NDRIs | Cocaína, metanfetamina |

* Algunos de estos fármacos también pueden tener propiedades serotoninérgicas que requieren contraindicación con MAOIs.
NDRI, inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina; NRI, inhibidor de la recaptación de norepinefrina; SNRI, inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

**Tabla 7-5** Manual del usuario: empleo de anestésicos

| Anestesia local | Cirugía programada | Cirugía urgente o programada cuando el paciente todavía toma un inhibidor de la MAO |
|---|---|---|
| Elegir un agente que no contenga vasoconstrictores | Hacer lavado del inhibidor de la MAO 10 días antes de la cirugía | Usar con precaución una benzodiacepina, *mivacurium*, *rapacuronium*, morfina, o codeína |

**Tabla 7-6** Toxicidad por serotonina: criterios de Sternbach

| |
|---|
| Adición reciente o refuerzo de un agente serotoninérgico conocido |
| Ausencia de otras posibles etiologías (infección, abuso de sustancias, abstinencia, etc.) |
| Sin adición reciente o refuerzo de un agente neuroléptico |
| Por lo menos tres de los siguientes:<br>• Agitación<br>• Mioclono<br>• Hiperreflexia<br>• Diaforesis<br>• Escalofríos<br>• Temblores<br>• Diarrea<br>• Ataxia/descoordinación<br>• Fiebre |

nóstico exacto: clonus, agitación, diaforesis, temblores e hiperreflexia. Además, hipertonicidad e hiperpirexia estaban presentes en todos los casos de toxicidad por serotonina con peligro para la vida. También desarrollaron normas de decisión para diagnóstico, basadas en la presencia o ausencia de las siete características clínicas (Tabla 7-7).

En la Tabla 7-8 se recogen los fármacos a evitar en combinación con los MAOIs para evitar la toxicidad por serotonina. Esencialmente, nunca se puede combinar

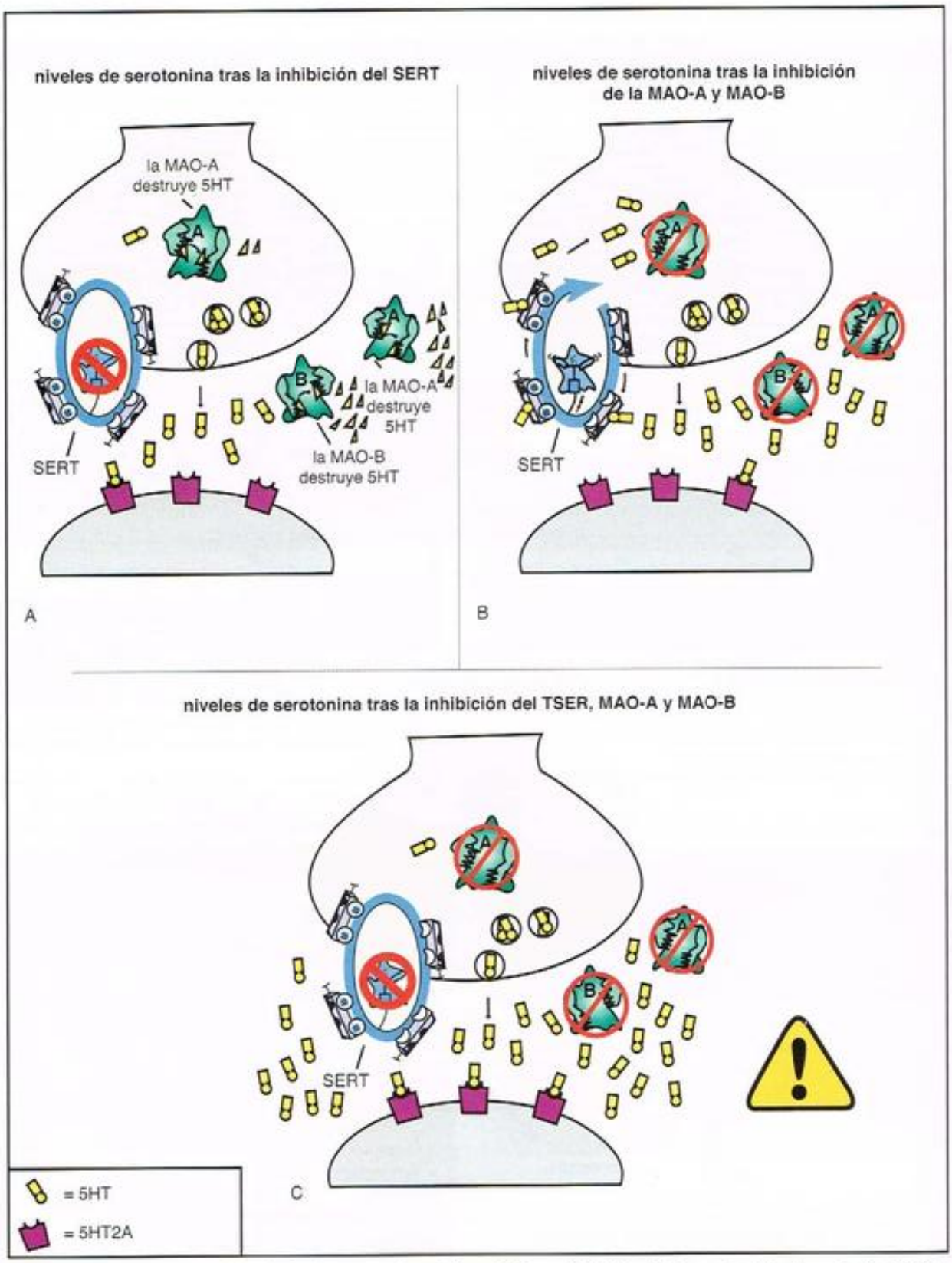



**Figura 7-59. Interacción de un inhibidor de la monoaminooxidasa MAO y un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI).** La inhibición del transportador de serotonina conduce a una actividad incrementada de la serotonina en la sinapsis (A). Igualmente, la inhibición de la MAO también eleva los niveles de serotonina (B). Estos dos mecanismos combinados pueden causar excesiva estimulación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos, lo que puede llevar a hipertermia, convulsiones, coma, colapso cardiovascular e incluso la muerte (C).

**Tabla 7-7** Toxicidad por serotonina : criterios de Hunter

| Características clínicas | Normas de decisión: en presencia de un agente serotoninérgico |
|---|---|
| Clonus | SI (clonus espontáneo = SÍ) ENTONCES toxicidad por serotonina = Sí |
| Agitación | O TAMBIÉN SI (clonus inducible = SÍ) Y (agitación = SÍ) O (diaforesis = SÍ) ENTONCES toxicidad por serotonina = Sí |
| Diaforesis | O TAMBIÉN SI (clonus ocular = SÍ) Y (agitación = SÍ) O (diaforesis = SÍ) ENTONCES toxicidad por serotonina = Sí |
| Temblores | O TAMBIÉN SI (temblores = SÍ) Y (hiperreflexia = SÍ) ENTONCES serotonina toxicidad = Sí |
| Hiperreflexia | O TAMBIÉN SI (hipertónico = SÍ) Y (temperatura >38 °C) Y (clonus ocular = SÍ) O (clonus inducible = SÍ) ENTONCES toxicidad por serotonina = Sí |
| Hipertonicidad | O TAMBIÉN toxicidad por serotonina = NO |
| Hiperpirexia | |

agentes que tengan una potente inhibición de la recaptación de serotonina con agentes administrados en dosis que causen inhibición sustancial de la MAO. Esto incluye cualquier inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), cualquier inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) y el antidepresivo tricíclico clomipramina. Los opioides que bloquean la recaptación de serotonina, especialmente la meperidina, pero también tramadol y dextrometorfano, también deben ser evitados cuando se administra un inhibidor de la MAO (Tabla 7-8). Varios fármacos de abuso también bloquean la recaptación de serotonina: así, es necesario preguntarse convenientemente sobre el uso/abuso del fármaco cuando se vaya a prescribir un MAOI (Tabla 7-8). Aunque se suele pensar que el agonismo parcial de serotonina 1A o las acciones proserotoninérgicas del litio también podrían contribuir al síndrome serotoninérgico en combinación con un MAOI, estos mecanismos en realidad no son contraindicaciones, y esas medicaciones pueden ser administradas con precaución por expertos en combinación con un MAOI.

### MAOI interacciones con TCAs

Los MAOIs están formalmente contraindicados en la información de prescripción para pacientes que toman antidepresivos que son inhibidores de la recaptación de norepinefrina, como la mayoría de los antidepresivos tricíclicos.

**Tabla 7-8** Fármacos para evitar en combinación con un inhibidor de la MAO debido al riesgo de síndrome serotoninérgico/toxicidad

| **El mito** | | | |
|---|---|---|---|
| No se pueden tomar medicamentos que bloqueen la recaptación de serotonina, lo que significa que no puedes tomar medicaciones psicotrópicas. Dado que todos los pacientes que son candidatos a un MAOI necesitan medicaciones concomitantes, nadie puede tomar un MAOI. | | | |
| Además, no puedes empezar en tu situación, porque para empezar a tomar un MAOI, tienes que interrumpir el resto de medicaciones durante dos semanas después del ajuste. Y, si tienes que interrumpir un MAOI para volver a la medicación psicotrópica, tienes que estar sin medicación durante otras dos semanas. Este es un riesgo inaceptable y una molestia. | | | |
| **La verdad** | | | |
| Solo hay que evitar agentes que bloqueen la recaptación de serotonina. Hay muchas opciones no solo para enlazar los inhibidores de la recaptación de serotonina y MAOIs, sino también los MAOIs de refuerzo. | | | |
| **Manual del usuario: no usar** | | | |
| **Antidepresivos** | **Fármacos de abuso** | **Opioides** | **Otros** |
| SSRIs | MDMA (éxtasis) | Meperidina | Sumatriptan no subcutáneo |
| SNRIs | Cocaína | Tramadol | Clorfeniramina |
| Clomipramina | Metanfetamina | Metadona | Bromfeniramina |
| Hipérico | Anfetamina a altas dosis o inyectada | Fentanil | Procarbazina? |
| | | | Dextrometorfano |

MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina; SNRI, inhibidor de la recaptación de serotonina–norepinefrina; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Esto es debido a la brusca adición de recaptación del bloqueo noradrenérgico en sujetos que reciben un MAOI y puede dar lugar a un reacción hipertensiva. Sin embargo, con la excepción de la clomipramina, potente inhibidor de la recaptación de serotonina, otros tricíclicos antidepresivos pueden ser combinados con los MAOIs con precaución en pacientes graves resistentes al tratamiento, siempre a cargo de expertos y con un estricto seguimiento (Tabla 7-9). Si se elije esta opción, se debería iniciar el inhibidor de la MAO al mismo tiempo que los tricíclicos antidepresivos (ambos a bajas dosis) tras un adecuado lavado del fármaco; después, habría que aumentar alternativamente la dosis de estos agentes entre muy pocos días a una semana según se tolere. El MAOI no se debería introducir en primer lugar.

La ciclobenzaprina, la carbamazepina y la oxcarbazepina están estructuralmente relacionados con los antidepresivos tricíclicos, y por tanto hay quien piensa que no pueden ser empleados con los MAOIs; sin embargo, estos agentes no bloquean la recaptación de serotonina o norepinefrina, y por tanto se pueden emplear con precaución (Tabla 7-9).

**Tabla 7-9** Manual del usuario: uso de antidepresivos tricíclicos con inhibidores de la MAO

| Contraindicado | Usar con precaución |
|---|---|
| Clomipramina | Otros antidepresivos tricíclicos<br>Ciclobenzaprina<br>Carbamacepina<br>Oxcarbacepina |

### Interacciones de los MAOIs con los opioides

En contra de la opinión popular, no hay interacción farmacológica peligrosa entre los MAOIs y mecanismos opioides; sin embargo, el motivo por el que hay que evitar algunos opioides es que ciertos agentes (especialmente la meperidina y posiblemente la metadona y el tramadol) tienen una inhibición de la recaptación de serotonina concomitante, mientras que otro (tapentadol) tiene inhibición de recaptación de norepinefrina (Tabla 7-10). Los analgésicos, incluyendo los opioides, que son seguros para administrar con un MAOI son aquellos que carecen de propiedades de inhibición de recaptación de serotonina, como la aspirina, el acetaminofeno, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), la codeína, la hidrocodona, y algunos otros (Tabla 7-10).

### Cambio desde y a los MAOIs y cómo enlazar medicaciones durante los cambios

Debido al riesgo de toxicidad por serotonina, es necesario un lavado completo de un fármaco serotoninérgico antes de iniciar un inhibidor de la MAO (Figura 7-60). Hay que esperar por lo menos cinco vidas medias después de interrumpir el fármaco serotoninérgico antes de iniciar el inhibidor de la MAO. En la mayoría de fármacos, esto significa esperar 5-7 días; una notable excepción es la fluoxetina, para la que hay que esperar cinco semanas de-

**Tabla 7-10** Combinación de inhibidores de la MAO y medicaciones para el dolor

| El mito | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Si se está tomando un MAOI, no se pueden tomar analgésicos porque te pueden matar; de modo que los pacientes con un esguince de tobillo, dolor muscular, extracciones dentales, o cirugías no pueden tomar MAOIs, ya que deben evitar todo analgésico opioide y no opioide. | | | | |
| **La verdad** | | | | |
| Hay pocas cosas a evitar (y son fáciles de recordar) y en la práctica, no supone un problema. | | | | |
| **Manual del usuario** | | | | |
| **Sin mayor problema** | **Con precaución** | **A cargo de expertos** | **No recomendado** | **Estrictamente prohibido** |
| Acetaminofeno | Buprenorfina | Hidromorfona | Fentanil | Meperidina |
| Aspirina | Butofanol | Morfina | Metadona | |
| NSAIDs | Codeína | Oxicodona | Tapentadol | |
| | Hidrocodona | Oximorfona | Tramadol | |
| | Nalbufina | | | |
| | Pentazocina | | | |

bido a su larga vida media y la larga vida media de su metabolito activo, norfluoxetina.

Cuando se cambia en la otra dirección, concretamente de un MAOI a un inhibidor de la recaptación de serotonina, hay que esperar por lo menos 14 días tras la interrupción del inhibidor de la MAO antes de iniciar el fármaco serotoninérgico para permitir la regeneración de suficiente enzima MAO (Figura 7-61).

Dado que hay que dejar un espacio en el tratamiento antidepresivo cuando se hace el cambio desde o hacia un inhibidor de la MAO, los clínicos podrían preocuparse sobre la gestión de los síntomas durante ese periodo de tiempo. Hay muchas opciones de medicación, dependiendo de la situación de cada paciente individual. Estas incluyen las benzodiacepinas, los hipnóticos sedantes tipo fármaco Z (por ej., zolpidem, eszopiclona, zaleplon), la trazodona, lamotrigina, valproato, algunos otros anticonvulsivos, estimulantes y antipsicóticos atípicos (Tabla 7-11). Concretamente, aunque la trazodona tiene inhibición de la recaptación de serotonina en dosis antidepresivas (es decir, 150 mg o su-

**Tabla 7-11** Manual del usuario: cómo enlazar las medicaciones

| **Usar estos fármacos con precaución y estrecho seguimiento mientras se espera para iniciar un MAOI o cuando se vaya a interrumpir un MAOI** |
|---|
| Benzodiacepinas |
| Fármacos Z hipnóticos |
| Trazodona |
| Lamotrigina |
| Valproato |
| Gabapentina, pregabalina, topiramato, carbamacepina, oxcarbacepina |
| Estimulantes |
| Antipsicóticos atípicos |

**Figura 7-60. Cambio de un fármaco serotoninérgico a un MAOI.** Dado el riesgo de toxicidad por serotonina, es necesario el lavado completo de un fármaco serotoninérgico antes de iniciar un MAOI. Hay que esperar por lo menos cinco vidas medias tras interrumpir el fármaco serotoninérgico antes de iniciar el MAOI. Para la mayoría de fármacos, esto significa esperar 5–7 días; una notable excepción es la fluoxetina, para la cual hay que esperar cinco semanas debido a su larga vida media.

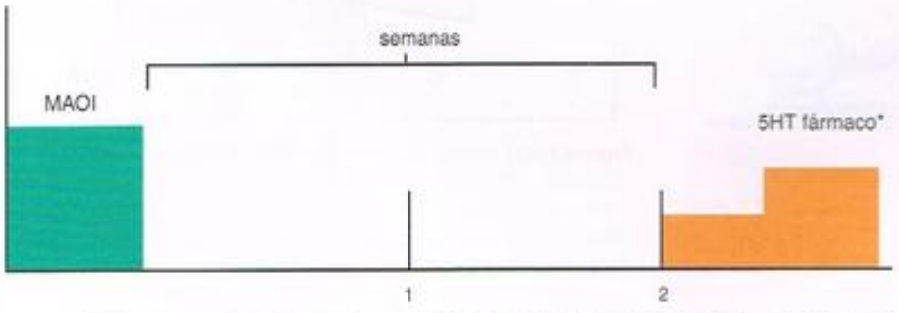



**Figura 7-61. Cambio de un MAOI a un fármaco serotoninérgico.** Si se cambia de un MAOI a un inhibidor de la recaptación de serotonina, hay que esperar por lo menos 14 días tras la interrupción del MAOI antes de iniciar el fármaco serotoninérgico.

perior), esta propiedad no es clínicamente relevante con las bajas dosis empleadas para insomnio mientras se enlaza con un inhibidor de la MAO. El antipsicótico atípico ziprasidona también tiene inhibición de la recaptación de serotonina y probablemente sea mejor evitarlo.

### Balance de los MAOIs

Los MAOIs no deben ser descartados como un valioso tratamiento entre las opciones para la depresión resistente al tratamiento y algunos trastornos de ansiedad resistente al tratamiento como el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad social. Aunque el empleo de un MAOI requiere vigilancia sobre la ingesta alimentaria, las restricciones no son tan extensas como se puede creer. Del mismo modo, aunque las interacciones farmacológicas pueden ser graves y hay que controlar de forma estricta el uso de medicación concomitante, hay creencias erróneas sobre la amplitud de los mecanismos de medicación que deben ser evitados. Armados con el conocimiento del mecanismo terapéutico, alimentario, y de interacción farmacológica de los MAOI, los clínicos podrán recuperar estos agentes como herramientas terapéuticas en la lucha contra la depresión resistente al tratamiento y la ansiedad.

## Antidepresivos clásicos: tricíclicos antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) son denominados así por su estructura química que contiene tres anillos

**Tabla 7-12** Algunos antidepresivos tricíclicos todavía en uso

| Nombre genérico | Nombre comercial |
|---|---|
| Clomipramina | Anafranil |
| Imipramina | Tofranil |
| Amitriptilina | Elavil; Endep; Tryprizol; Loroxil |
| Nortriptilina | Pamelor; Endep; Aventil |
| Protriptilina | Vivactil |
| Maprotilina | Ludiomil |
| Amoxapina | Asendin |
| Doxepin | Sinequan; Adapin |
| Desipramina | Norpramin; Pertofran |
| Trimipramina | Surmontil |
| Dotiepina | Protiaden |
| Lofepamina | Deprimyl; Gamanil |
| Tianeptina | Coaxil; Stablon |

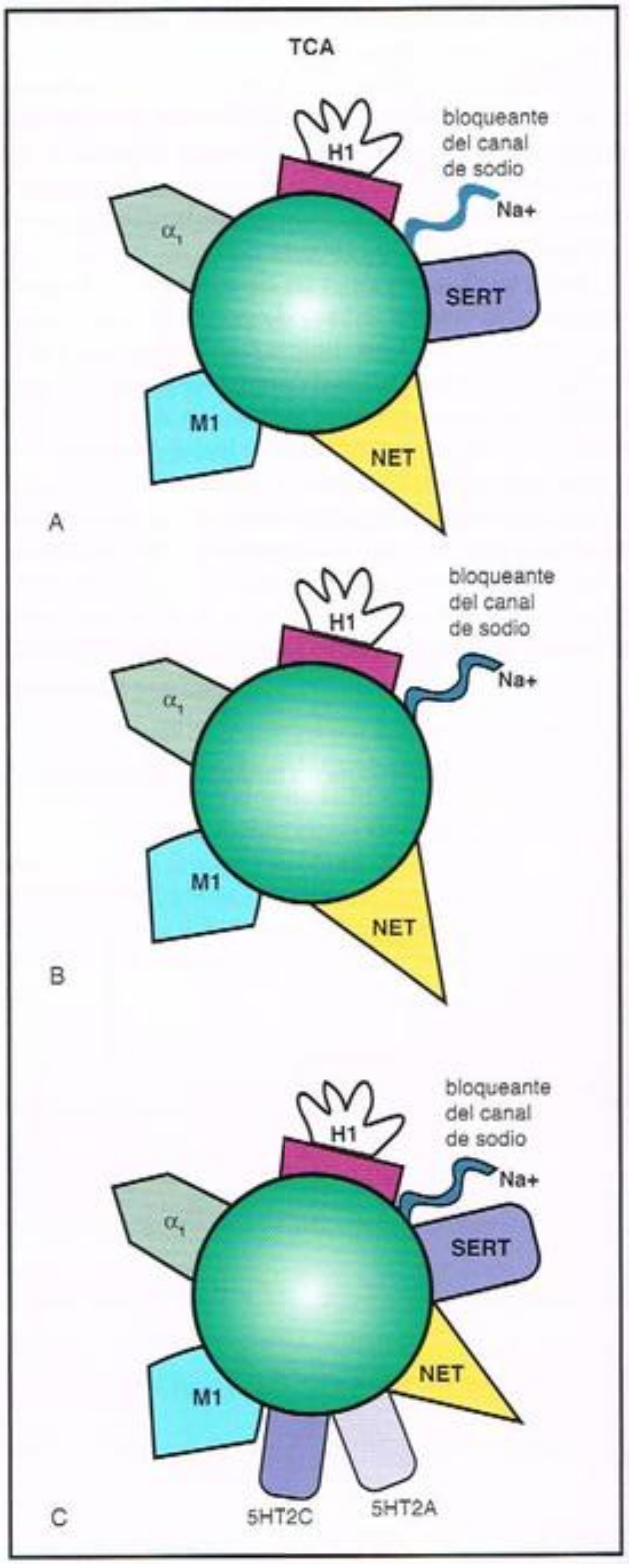



**Figura 7-62. Iconos de antidepresivos tricíclicos.** Todos los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de norepinefrina y son antagonistas de los receptores histamina 1, α1-adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos; también bloquean los canales de sodio sensibles a voltaje (A, B y C). Algunos son también potentes inhibidores de la bomba de recaptación de serotonina (A) y algunos pueden ser además antagonistas de los receptores serotoninérgicos 2A y 2C (C).

(Tabla 7-12; Figura 7-62). Los TCAs fueron sintetizados más o menos al mismo tiempo que otras moléculas de tres anillos que mostraron ser eficaces tranquilizantes en la esquizofrenia (es decir, los primeros fármacos neurolépticos antipsicóticos como la clorpromacina). Los antidepresivos tricíclicos fueron una decepción cuando se probaron como antipsicóticos. Incluso aunque tenían una estructura de tres anillos, no eran efectivos para el tratamiento de la esquizofrenia y fueron prácticamente descartados. Sin embargo durante las pruebas para su uso en la esquizofrenia, se descubrió que eran antidepresivos. Tiempo después de que se observaran sus propiedades antidepresivas, se descubrió que los antidepresivos tricíclicos bloqueaban la bomba de recaptación de norepinefrina (NET) o las de norepinefrina y serotonina (SERT) (Figuras 7-62, 7-63, 7-64). Algunos tricíclicos son igual o más potentes inhibidores de la bomba de recaptación de serotonina (por ejemplo la clomipramina, Figuras 7-62A); otros son más selectivos para la norepinefrina que para la serotonina (por ejemplo desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, Figura 7-62B). La mayoría, sin embargo, bloquean en alguna medida tanto la norepinefrina como la serotonina. Además, algunos antidepresivos tricíclicos tienen acciones antagonistas sobre los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{1C}$ que podrían contribuir a su perfil terapéutico (Figuras 7-62C, 7-65, 7-66).

La principal limitación de los antidepresivos tricíclicos nunca ha sido su eficacia; dado que son agentes bastante eficaces. El problema con este grupo de fármacos es el hecho de que todos ellos comparten al menos cuatro otras acciones farmacológicas no deseadas que se mues-

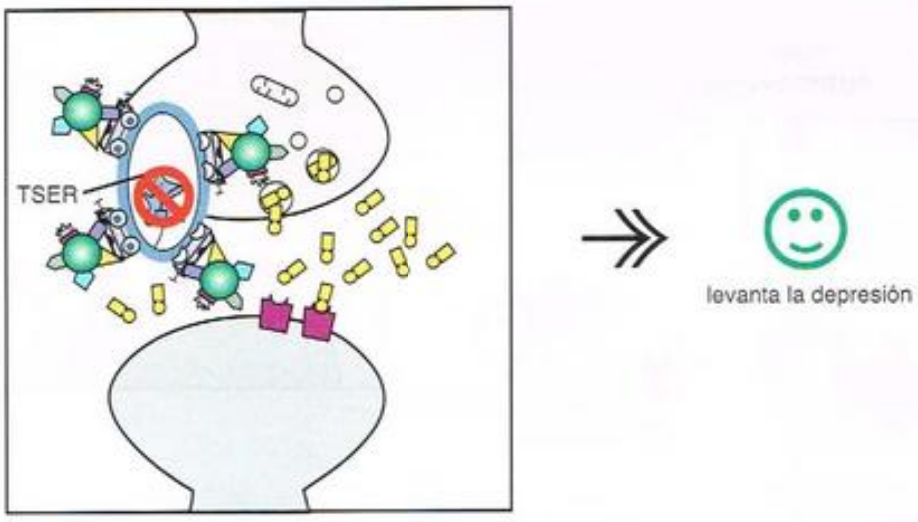



**Figura 7-63. Acciones terapéuticas de los antidepresivos tricíclicos (TCAs), parte 1.** En esta figura el icono del ATC aparece con su porción inhibidora de la recaptación de serotonina IRS insertada en el transportador de serotonina (SERT), bloqueándolo y produciendo un efecto antidepresivo.

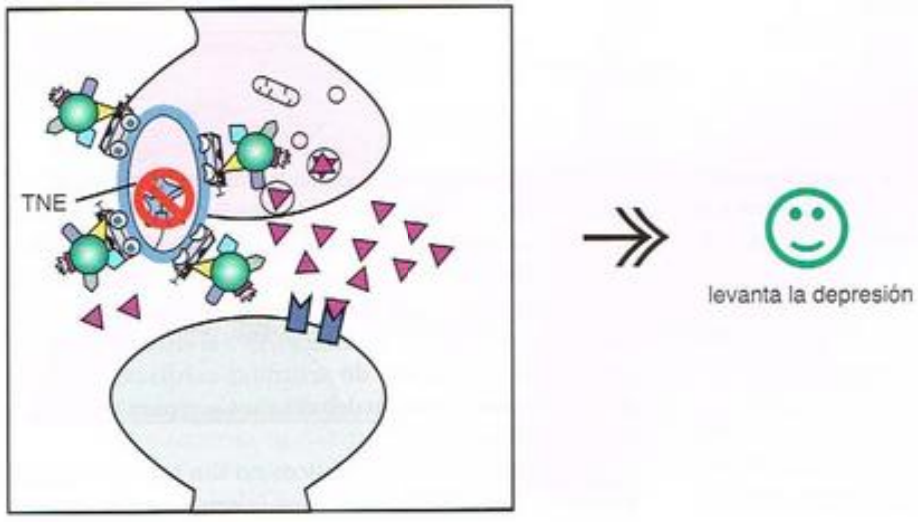



**Figura 7-64. Acciones terapéuticas de los antidepresivos tricíclicos, parte 2.** En esta figura, el icono del antidepresivo tricíclico aparece con su porción inhibidora de la recaptación de norepinefrina (NRI) insertada en el transportador de norepinefrina (NET), bloqueándolo y ocasionando un efecto antidepresivo. De esta forma tanto la porción recaptadota de serotonina como la porción recaptadota de norepinefrina del ATC actúan farmacológicamente para producir un efecto antidepresivo.

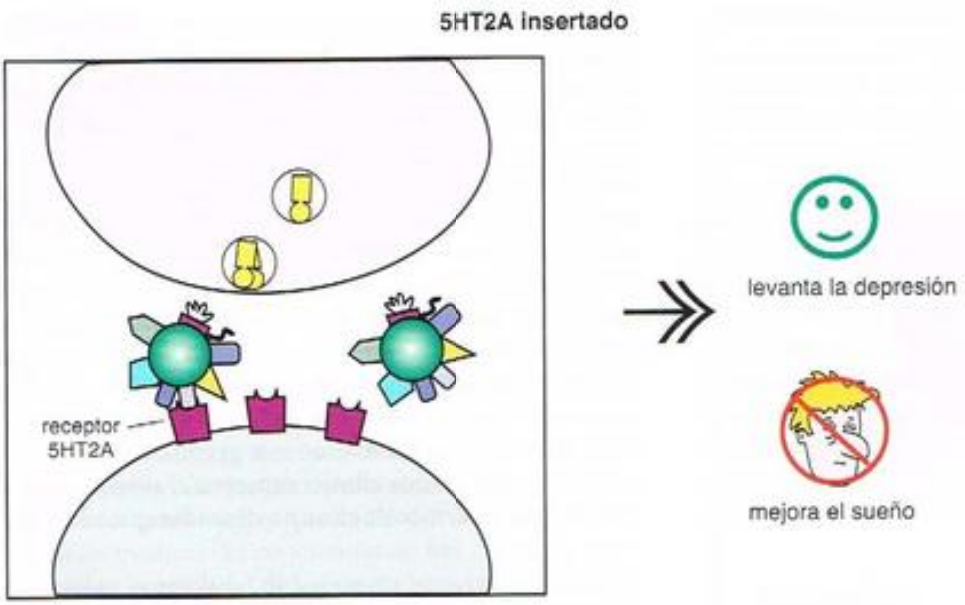



**Figura 7-65. Acciones terapéuticas de los antidepresivos tricíclicos, parte 3.** En esta figura, aparece la porción 5HTA del icono del ATC insertada en el receptor $5HT_{2A}$, bloqueándolo y produciendo un efecto antidepresivo así como mejorando el sueño.

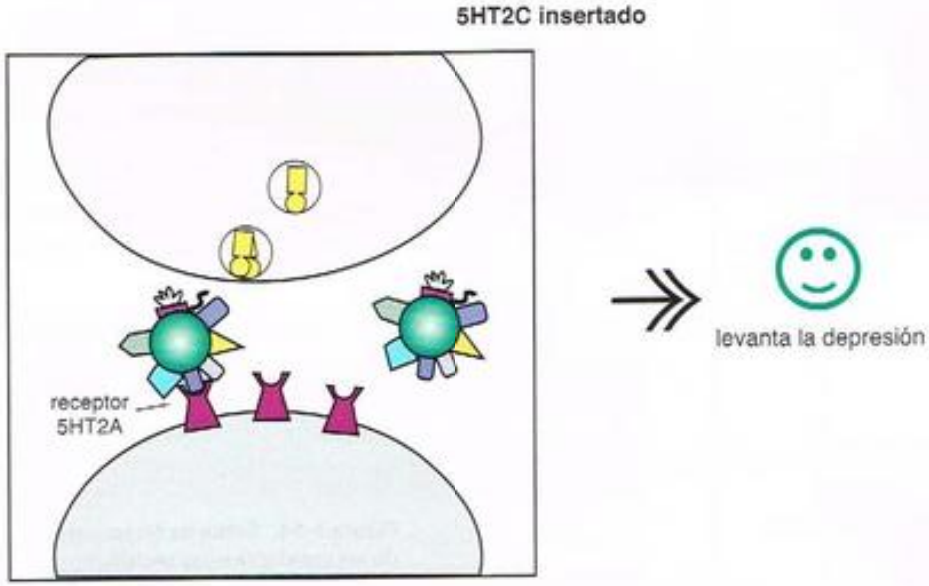



**Figura 7-66. Acciones terapéuticas de los antidepresivos tricíclicos, parte 4.** En esta figura, el icono de los ATC aparece con su porción $5HT_{2C}$ insertada en el receptor $5HT_{2C}$, bloqueándolo y produciendo un efecto antidepresivo

tran en la Figura 7-62: el bloqueo de los receptores muscarínico colinérgicos, histamina $H_1$, $\alpha_1$-adrenérgicos y de los canales de sodio sensibles a voltaje (Figuras 7-67 a 7-70).

El bloqueo de los receptores de histamina $H_1$, también llamado acción antihistamínica, produce sedación y puede ocasionar ganancia de peso (Figura 7-67). El bloqueo de los receptores muscarínicos colinérgicos $M_1$, también conocido como acciones anticolinérgicas, puede producir sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento (Figura 7-68). El bloqueo de los receptores adrenérgicos $\alpha_1$ causa hipotensión ortostática y mareo (Figura 7-69). Los antidepresivos tricíclicos también bloquean débilmente los canales de sodio sensibles a voltaje del cerebro y el corazón; en caso de sobredosis, se cree que esta acción es la causante del coma y las convulsiones debido a sus acciones sobre el sistema nervioso central SNC, así como de arritmias cardiacas, paradas cardiacas y fallecimiento debido a sus acciones periféricas cardiacas (Figura 7-70).

Los antidepresivos tricíclicos no son tan solo antidepresivos, dado que uno de ellos (clomipramina) tienen

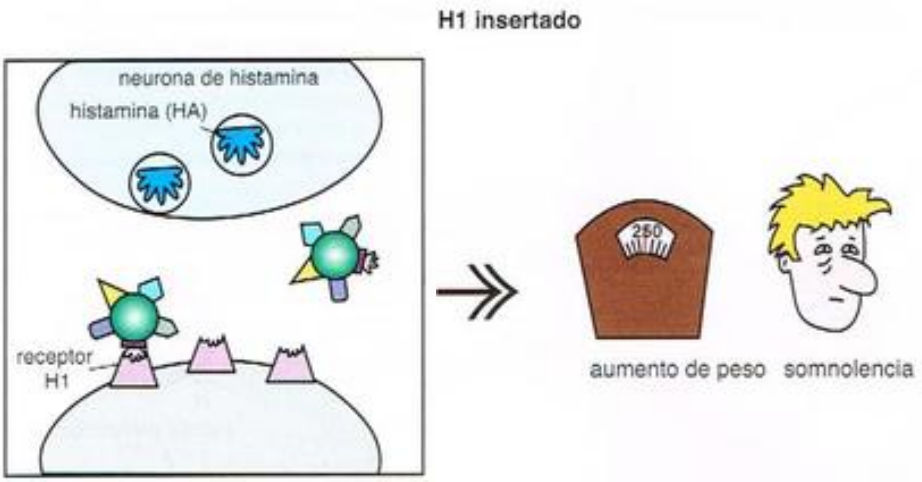



**Figura 7-67. Efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, parte 1.** En esta figura la porción antihistamina $H_1$ del antidepresivo tricíclico aparece insertada en el receptor histaminérgico $H_1$, produciendo ganancia de peso, somnolencia y sequedad bucal.

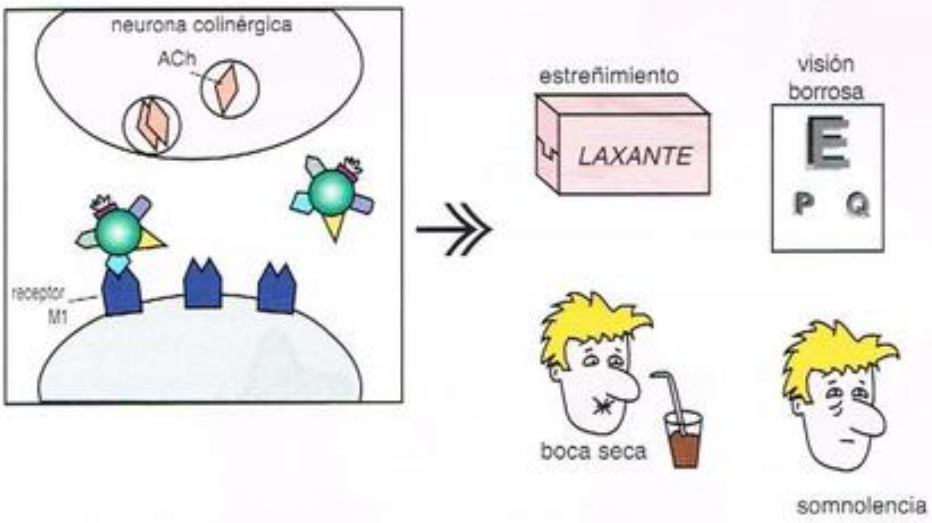



**Figura 7-68. Efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, parte 2.** En esta figura la porción anticolinérgica/antimuscarínica $M_1$ del icono de los antidepresivos tricíclicos aparece insertada en los receptores de acetilcolina, produciendo los efectos secundarios de estreñimiento, visión borrosa, sequedad bucal y somnolencia.

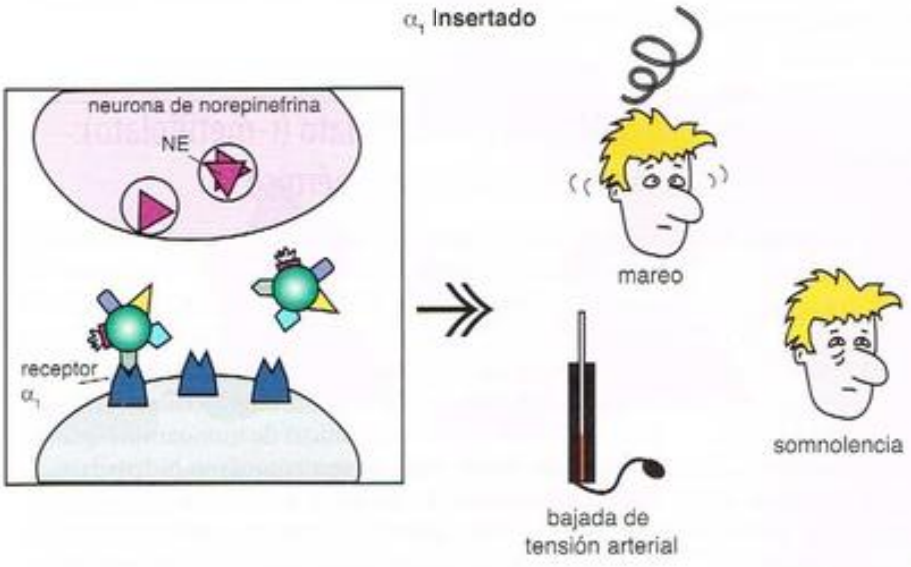



**Figura 7-69. Efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, parte 3.** En esta figura la porción antagonista adrenérgica $\alpha_1$ del icono de los antidepresivos tricíclicos aparece insertada en los receptores $\alpha_1$ adrenérgicos, produciendo los efectos secundarios de mareo, disminución de la tensión arterial y somnolencia.

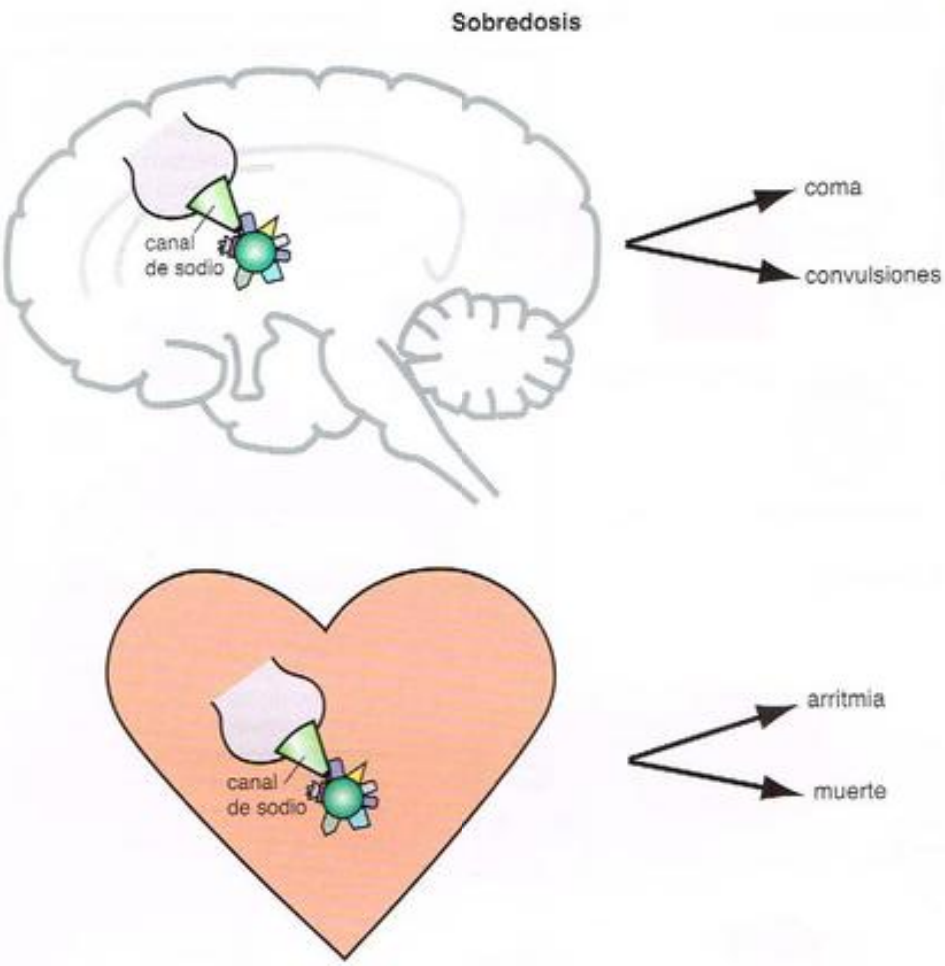



**Figura 7-70. Efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, parte 4.** En esta figura la porción bloqueadora de los canales de sodio sensibles a voltaje del icono de los antidepresivos tricíclicos aparece insertada en los canales de sodio sensibles a voltaje del cerebro (arriba) y corazón (abajo) produciendo, en caso de sobredosis, coma, convulsiones, arritmia e incluso la muerte.

efectos sobre el trastorno obsesivo-compulsivo y muchos otros tienen efectos antipánico a dosis antidepresivas y eficacia para dolor neuropático y lumbalgia a bajas dosis. Debido a sus efectos secundarios y su letalidad potencial en sobredosis, los antidepresivos tricíclicos han sido relegados a una segunda línea dentro de su uso como tratamiento de la depresión.

## Antidepresivos de refuerzo

Hoy en día se utilizan una serie de agentes, dispositivos y procedimientos de refuerzo de manera aislada o en combinación con antidepresivos estándar para potenciar la eficacia antidepresiva en pacientes que no alcanzan la remisión total. El empleo de antipsicóticos atípicos como agentes de refuerzo para antidepresivos y el hipotético mecanismo de su acción en depresión, queda ampliamente expuesto en el Capítulo 5. Anteriormente, hemos mencionado la combinación del agonista parcial de $5HT_{1A}$ buspirona con SSRIs en la sección sobre la vilazodona. El litio se trata en el Capítulo 8 sobre estabilizadores del humor. Ahora mencionamos diversos productos naturales, hormonas, terapias de neuroestimulación y psicoterapias como alternativas o como refuerzo de antidepresivos.

## L-5-Metiltetrahidrofolato (L-metilfolato): modulador monoaminérgico

El metilfolato, sintetizado en el organismo a partir del folato o dihidrofolato en la dieta (Figura 7-71) o disponible como suplemento alimenticio con prescripción (Deplin® en EE. UU.), es un importante regulador de un cofactor fundamental para la síntesis del neurotransmisor monoamina, concretamente la tetrahidrobiopterina o BH4 (Figura 7-72). Las enzimas sintéticas de monoamina que requiere BH4 como cofactor son triptófano hidroxilasa, la enzima limitadora de caudal para la síntesis de serotonina y tirosina hidroxilasa, la enzima limitadora de caudal no solo la síntesis de dopamina sino también para la sín-

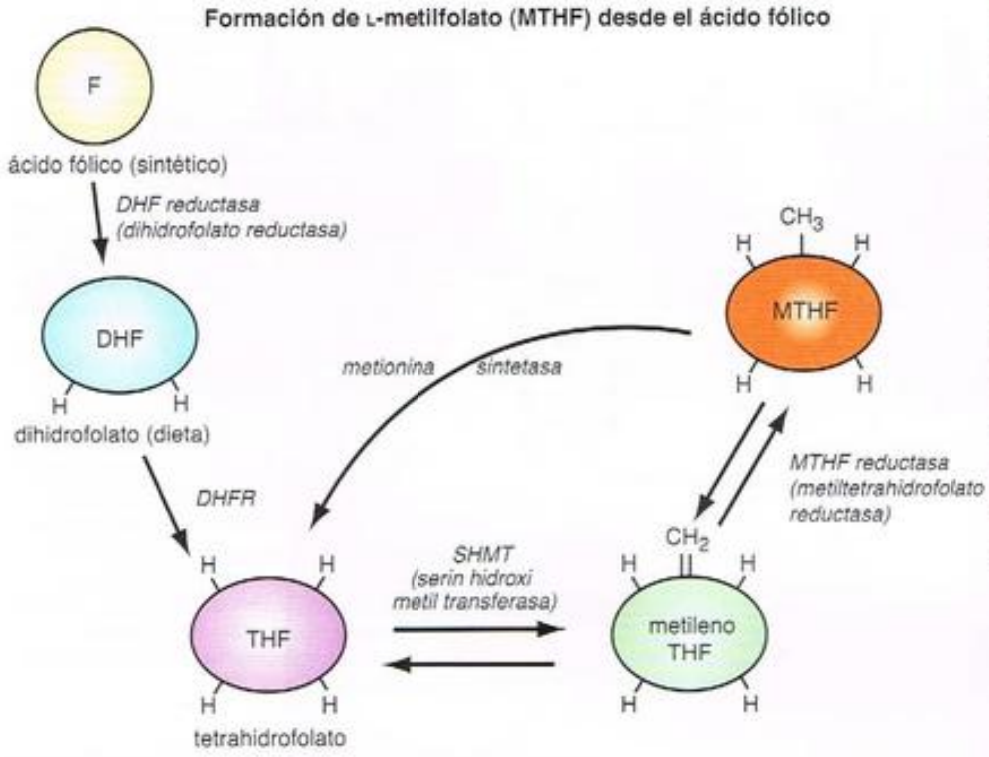



**Figura 7-71. Formación de L-metilfolato a partir de ácido fólico (F).** EL MTHF es un modulador monoaminérgico sintetizado naturalmente a partir de la vitamina folato para su uso dentro del sistema nervioso central. El ácido fólico sintético se convierte en dihidrofolato (DHF) gracias a la enzima dihidrofolato reductasa DHFR y seguidamente el DHF se convierte en tetrahidrofolato (THF) gracias a la misma enzima. La serina hidroxi-metil transferasa SHMT convierte entonces el THF en metileno THF. Por último, la metileno tetrahidrofolato reductasa MTHFR convierte el metileno THF en L-metilfolato (MTHF).

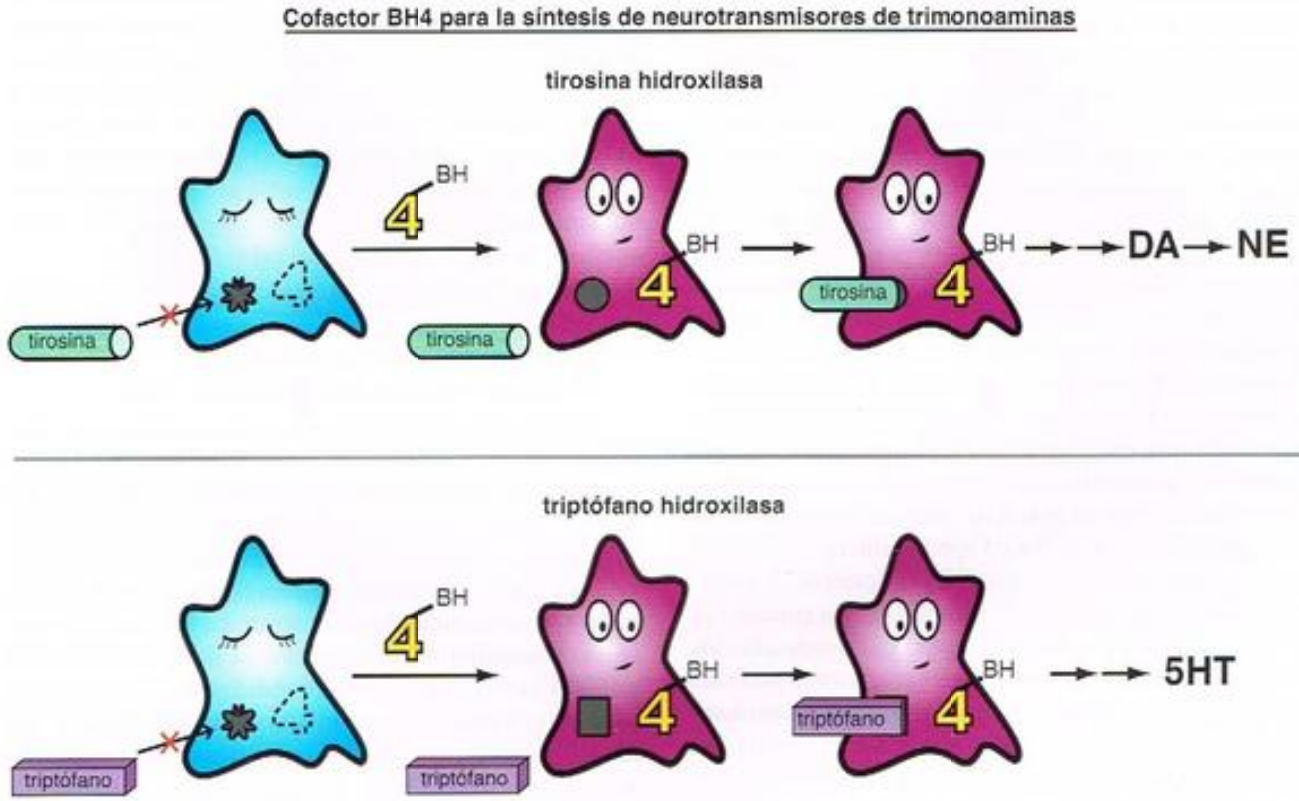



**Figura 7-72. Cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) para la síntesis de los neurotransmisores monoaminérgicos.** EL BH4 es un cofactor enzimático fundamental para la tirosina hidroxilasa, la enzima limitadora de caudal de la síntesis de dopamina y norepinefrina, y de la triptófano hidroxilasa, la enzima limitante de la síntesis de serotonina. Dado que el L-5-metil-tetrahidrofolato MTHF regula la producción de BH4, este juega un papel indirecto en la regulación de la síntesis y concentraciones de las trimonoaminas.

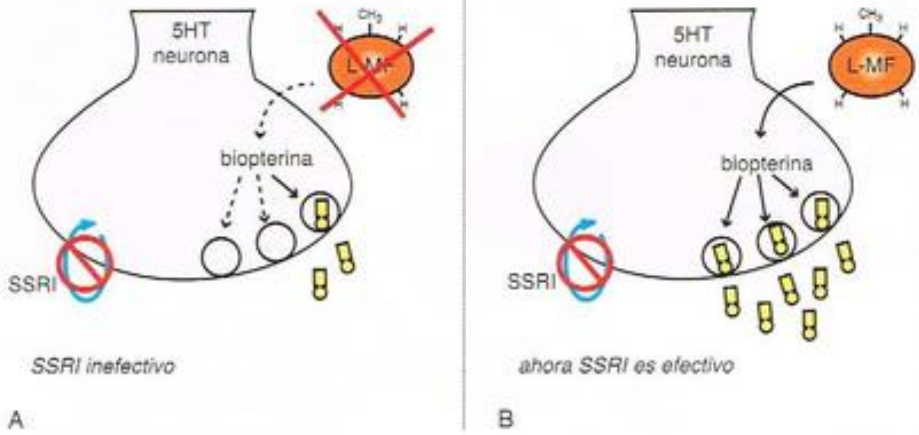



**Figura 7-73. Deficiencia de folato y monoaminas.** (A) Dado que el L-metilfolato (L-MF) regula indirectamente la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos, el déficit de folato, del cual proviene, puede llevar a niveles reducidos de monoaminas y de esta forma a síntomas de depresión. La síntesis reducida de monoaminas puede significar que, incluso en presencia de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), los niveles de serotonina podrían seguir siendo bajos. De hecho, los estudios muestran que los niveles bajos de folato o L-MF podrían estar relacionados con la depresión en algunos pacientes. (B) La administración de L-MF, folato, o ácido fólico en conjunción con un antidepresivo puede potenciar los efectos terapéuticos de la monoterapia antidepresiva. Altas dosis de L-MF oral podría ser la forma más eficaz para la producción de BH4 en el sistema nervioso central, y así reforzar los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos en el cerebro.

tesis de norepinefrina (Figura 7-72). Los niveles bajos de L-metilfolato derivados de causas genéticas y/o ambientales/alimentarias teóricamente pueden dar lugar a una baja síntesis de monoaminas (Figuras 7-73 y 7-74) y contribuir a la depresión o la resistencia de algunos pacientes al tratamiento con antidepresivos. Es decir, antidepresivos como SSRIs/SNRIs y otros se basan en la síntesis mantenida de monoaminas para funcionar (Figura 7-73A). Si no hay monoaminas liberadas, el bloqueo de la recaptación es inefectivo (Figura 7-73A). Sin embargo, la reposición de síntesis de monoamina por el L-metilfolato teóricamente permitiría que esos pacientes obtuvieran respuesta a los antidepresivos (Figura 7-73B). Un segundo mecanismo donde interviene el L-metilfolato teóricamente influye sobre los niveles de monoamina. Es decir, la metilación de genes los silencia, tal como se explica en el Capítulo 1 y se ilustra en la Figura 1-30. El L-metilfolato aporta al grupo metilo esta silenciación, de modo que si el nivel de L-metilfolato es bajo, la potencial silenciación de diversos genes también podría ser baja. Específicamente, si la silenciación del gen para la enzima COMT (catecol-*O*-metiltransferasa) es baja, se hacen más copias de esta enzima y la actividad enzimática sube, provocando que desciendan los niveles de dopamina, particularmente en el córtex prefrontal, lo que potencialmente compromete el procesamiento de información y provoca síntomas como la disfunción cognitiva (Figura 7-74A). En teoría, la silenciación de la síntesis COMT por el L-metilfolato podría dar lugar a niveles más altos de dopamina en el córtex prefrontal y mejorar síntomas relacionados con la deficiencia dopaminérgica, como el déficit cognitivo (Figura 7-74B).

¿Qué podría causar problemas en la disponibilidad de L-metilfolato que podrían dar lugar a un funcionamiento ineficiente de los neurotransmisores de monoamina? Algunos pacientes tienen deficiencias alimentarias graves suficientes para producir en bajos niveles de folato (o recíprocamente, altos niveles de homocisteína). En otros, la deficiencia en L-metilfolato puede ser más funcional que lo que se manifiesta como bajos niveles en sangre y estar relacionada más bien con variantes genéticos en el metabolismo del folato. Hay varias variantes genéticas en las enzimas que regulan los niveles del L-metilfolato:

- Metileno tetrahidrofolato reductasa: MTHFR C677T; MTHFR A1298C
- Metionina sintasa: MTR A2756G
- Metionina sintasa reductasa: MTRR A66G

La herencia de variantes de estas enzimas que dan lugar a menos disponibilidad de L-metilfolato puede potencialmente comprometer los niveles de monoamina impactando su síntesis y metabolismo (Figuras 7-73 y 7-74). A su vez, esto podría contribuir a la causa de depresión o a ciertos síntomas de depresión, o estar relacionado con resistencia al tratamiento. La evidencia de esto se va acumulando, incluyendo la determinación de quiénes serían los mejores candidatos con depresión para el tratamiento con L-metilfolato (en contraste con folato) y superar las variantes genéticas. Una pista viene de estudios de MTHFR y COMT en la esquizofrenia (expuestos en el Capítulo 4) y apunta a que los efectos de algunas variantes genéticas sobre la eficiencia del procesamiento de información podrían ser mayores si las variantes de dos o más genes particulares se heredan

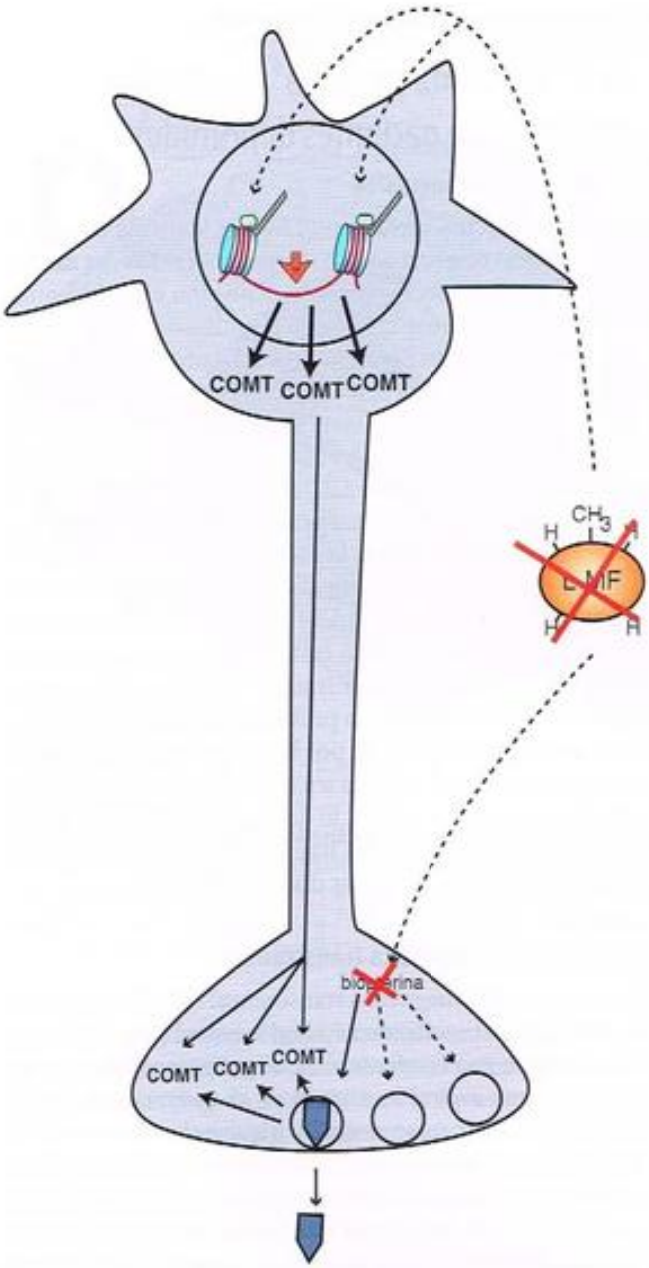



**Figura 7-74A. L-Metilfolato y COMT, parte 1.** El L-Metilfolato (L-MF) asiste en la formación de tetrahidrobiopterina (biopterina), que es un cofactor fundamental para la síntesis de monoaminas incluyendo dopamina. Además, el L-metilfolato podría hipotéticamente dar lugar a metilación del promotor para el gen de la enzima COMT (catecol-*O*-metil-transferasa), que inactiva la dopamina y norepinefrina. Esta metilación silencia el gen y reduce la síntesis de la enzima COMT, reduciendo el metabolismo de la dopamina y la norepinefrina. Cuando el L-metilfolato es deficiente, la formación de biopterina se reduce y su presencia no es suficiente para activar la enzima que sintetiza dopamina, y los niveles de dopamina quedan reducidos. Además, en ausencia de L-metilfolato, la metilación del gen para COMT queda reducida, dando lugar a la activación de este gen y aumentando así la síntesis de COMT. A su vez, esto aumenta el metabolismo de la dopamina, reduciendo aún más los niveles dopaminérgicos.

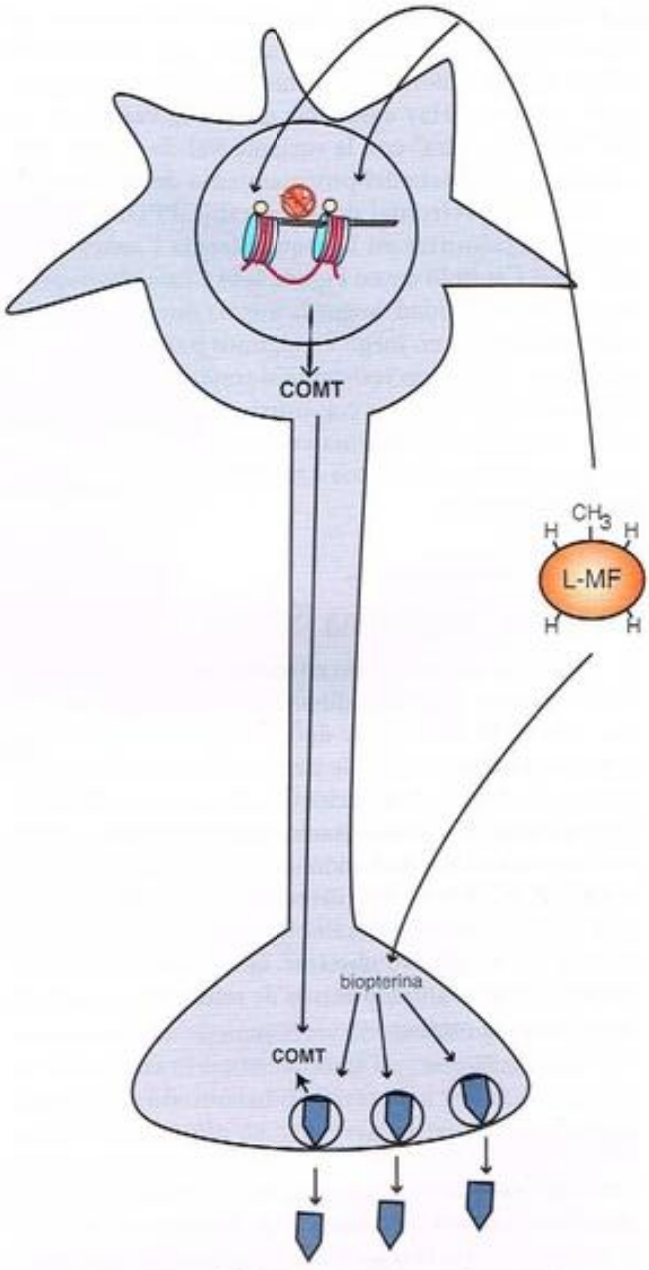



**Figura 7-74B. L-Metilfolato y COMT, parte 2.** Cuando el L-metilfolato (L-MF) está presente, puede asistir en la formación de tetrahidrobiopterina (biopterina), que es un cofactor fundamental para la síntesis de dopamina: así, los niveles de dopamina aumentarán. Además, el L-metilfolato puede, hipotéticamente, aumentar la metilación del promotor del gen de la enzima COMT (catecol-*O*-metil-transferasa), que inactiva la dopamina. Esta metilación silencia el gen COMT y disminuye así la síntesis de COMT, reduciendo el metabolismo de dopamina, y aumentando sus niveles.

a la vez (ver Figura 4-44). Los efectos de dos o más genes de riesgo que funcionan juntos para aumentar el riesgo de una enfermedad como la depresión se denomina epistasis. Hay evidencia de que la variante T de MTHFR "conspira" con la variante Val de COMT para reducir la eficiencia del procesamiento de información en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) durante una carga cognitiva en la esquizofrenia ("tener T con Val" en el Capítulo 4 y en Figura 4-44). Esta observación sugiere la posibilidad de que la misma interacción genética podría estar en juego en algunos pacientes con depresión, o depresión resistente al tratamiento, o incluso depresión con síntomas cognitivos, y está siendo explorado como marcador genético potencial para determinar los mejores candidatos a tratamiento con L-metilfolato en depresión.

## S-adenosil-metionina (SAMe)

El metilfolato es convertido en metionina y finalmente en SAMe, que es el donante directo de metilo para reacciones de metilación. Si hay deficiencia de L-metilfolato, también la habría de SAMe y es posible administrar metionina o SAMe a esos pacientes así como L-metilfolato. Sin embargo, la administración de metionina o SAMe puede provocar acumulación del metabolito no deseado homocisteína, que teóricamente interferiría con mecanismos epigenético y puede también llegar a agotar los precursores de SAMe. No obstante, altas dosis de SAMe serían efectivas en antidepresivos de refuerzo en pacientes con depresión mayor.

## Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan mediante unión a ligandos de receptores nucleares para formar un factor de transcripción nuclear activado por ligando. Las alteraciones en los niveles de hormona tiroidea se han asociado desde hace tiempo con la depresión y diversas formas de dosificaciones de hormonas tiroideas han sido utilizadas desde hace tiempo como agentes de refuerzo de los antidepresivos tanto para potenciar su eficacia en pacientes con respuesta inadecuada como para acelerar su inicio de acción. Las hormonas tiroideas tienen muchas acciones celulares complejas, incluyendo acciones que pueden estimular los neurotransmisores monoaminérgicos como consecuencia de la capacidad conocida de las hormonas tiroideas de regular la organización neuronal, la arborización y la formación de sinapsis, contribuyendo a explicar cómo las hormonas tiroideas tienen la capacidad de aumentar la acción antidepresiva en algunos pacientes.

## Estimulación cerebral: creación de la "tormenta perfecta" en circuitos cerebrales de pacientes deprimidos

### Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es la forma clásica de estimulación cerebral para la depresión. La TEC es una terapia altamente efectiva para la depresión cuyo mecanismo de acción permanece siendo un misterio. El fracaso en la respuesta a varios antidepresivos aislados o combinados es un factor clave para considerar la TEC, aunque también puede utilizarse en circunstancias de urgencia o de alto riesgo de discapacidad tales como la psicosis, el suicidio y las depresiones posparto. La TEC es el único agente terapéutico (con la posible excepción de agentes experimentales como la quetamina, la escopolamina y la privación del sueño) para la depresión que tiene un inicio de acción rápido y sus acciones terapéuticas pueden comenzar incluso después de un único tratamiento y típicamente en unos pocos días. El mecanismo es desconocido, pero se cree que se relaciona con la probable movilización de neurotransmisores producida por las convulsiones. La pérdida de memoria y el estigma social son los problemas principales asociados a la TEC, lo que limita su empleo. Puede haber además diferencias llamativas entre los distintos países en su frecuencia y las distintas técnicas.

### Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es otro tratamiento de estimulación cerebral aprobado para la depresión; emplea una corriente alterna que pasa rápidamente a través de una espiral localizada en el cuero cabelludo. La EMT genera un campo magnético que induce una corriente eléctrica en las áreas cerebrales subyacentes. Esta corriente eléctrica despolariza las neuronas corticales afectadas, produciendo de esta forma que fluyan impulsos eléctricos por las áreas cerebrales subyacentes (Figura 7-75). Durante el tratamiento, el paciente permanece despierto y confortablemente recostado en una silla mientras la espiral se ajusta cómodamente contra su cuero cabelludo. Hay muy pocos efectos secundario; en todo caso, tal vez dolor de cabeza.

El aparato de EMT se sitúa de forma que crea un impulso eléctrico sobre el córtex prefrontal dorsolateral. Presumiblemente, la estimulación diaria de esta área cerebral durante una hora a lo largo de varias semanas produce la activación de varios circuitos cerebrales que conducen al efecto antidepresivo (Figura 7-75). Si este procedimiento activa un circuito cerebral que comienza en el córtex prefrontal dorsolateral y conecta con otras áreas cerebrales, tales como el córtex prefrontal ventromedial y la amígdala, con conexiones con los centros cerebrales del sistema monoaminérgico cerebral, el resultado final podría ser un

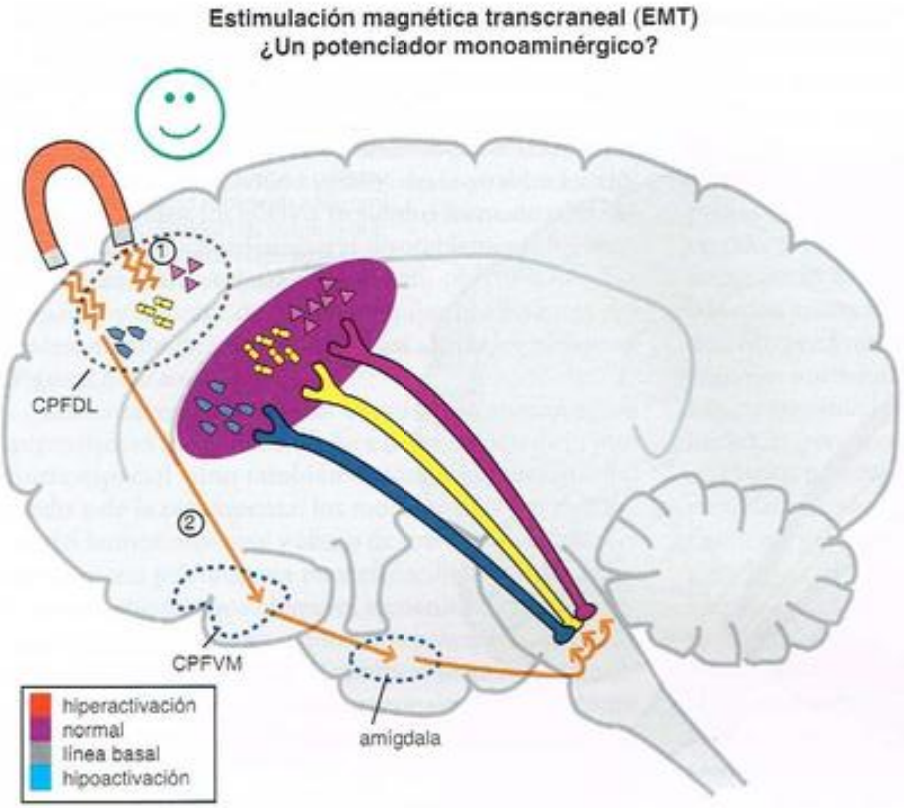



**Figura 7-75. Estimulación magnética transcraneal.** La estimulación magnética transcraneal es un tratamiento en el que una corriente alterna pasa rápidamente a través de una pequeña espiral localizada en el cuero cabelludo. Esto genera un campo magnético que induce una corriente eléctrica en las áreas subyacentes del cerebro (córtex prefrontal dorsolateral CPFDL). Las neuronas afectadas envían entonces una señal a otras áreas del cerebro. Presumiblemente, la estimulación de áreas del cerebro en las que hay un déficit de monoaminas llevaría a un incremento en la actividad de las monoaminas y de esta forma a un alivio de los síntomas depresivos.

modulador monoaminérgico, especialmente para pacientes que responden inadecuadamente al tratamiento con antidepresivos (Figura 7-75, flecha 2). De esta manera, la EMT actuaría a través de un mecanismo distinto al de los antidepresivos químicos conocidos. Sin embargo, la EMT también libera neurotransmisores localmente, en el área del imán, despolarizándolos y liberando neurotransmisores desde sus terminales axónicos en CPFDL (Figura 7-75, flecha 1). Este es un segundo mecanismo, distinto al de los antidepresivos químicos y podría explicar por qué la EMT puede ser efectiva en pacientes que no responden a antidepresivos químicos. Finalmente, dado que todos los efectos de la EMT están en el cerebro, no hay efectos secundarios periféricos como náuseas, aumento de peso, cambios de tensión arterial o disfunción sexual. La falta de efectos secundarios periféricos más la capacidad de ayudar a pacientes que no responden a químicos antidepresivos parece tener ventajas concretas para el uso de la EMT en la depresión.

## Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento experimental para las formas más graves de depresión (Figura 7-76). La estimulación cerebral profunda de neuronas en algunas áreas cerebrales ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson y está en estudio para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. El dispositivo de estimulación es un generador de impulsos a batería implantado en la pared torácica, como un marcapasos. Uno o dos electrodos son llevados por debajo del cuero cabelludo hasta el cerebro, guiándose al hacerlo por técnicas de neuroimagen y pruebas de neuroestimulación para facilitar su emplazamiento exacto en el área cerebral determinada. La punta de cada electrodo está formada por varias áreas de contacto que usualmente se extienden secuencialmente para cubrir partes adicionales del objetivo anatómico. El generador de pulsos produce pulsos breves y repetidos de corriente, que se ajusta según la impedancia de cada tejido individual. Los efectos secundarios más frecuentes son los derivados del propio procedimiento.

Hay debate sobre dónde emplazar los electrodos para tratar la depresión y cómo funcionan para tratar la depresión en pacientes que no responden a antidepresivos. Actualmente, una localización habitual para los electrodos en el tratamiento de la depresión mediante

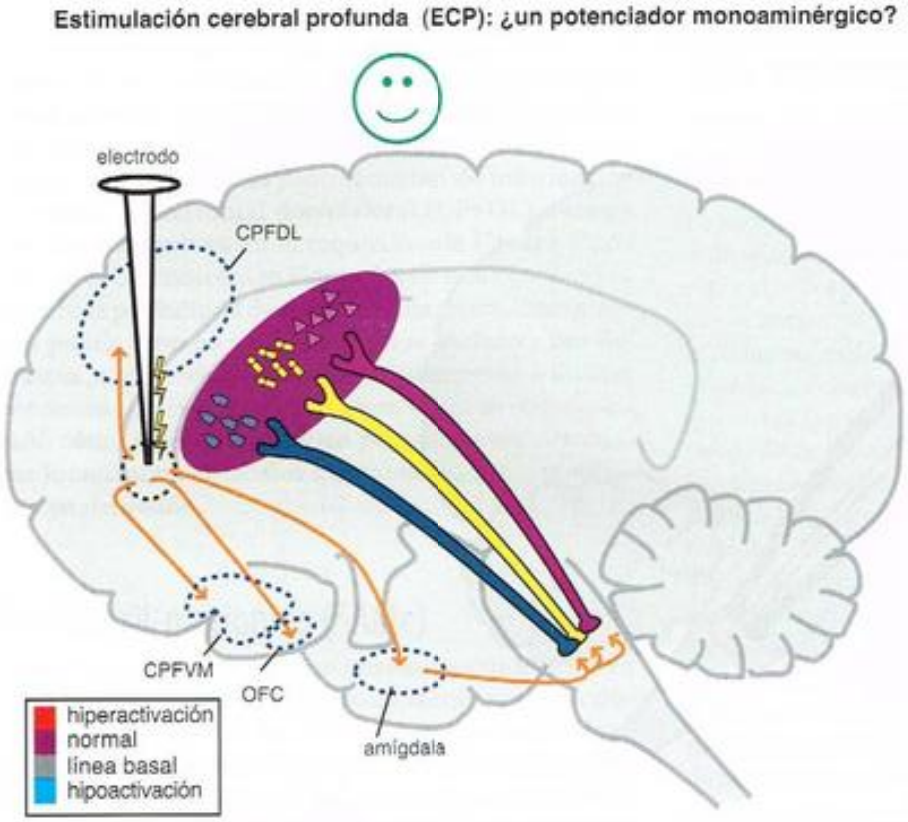



**Figura 7-76. Estimulación cerebral profunda.** La estimulación cerebral profunda implica un generador de impulsos implantado en la pared torácica. Uno o dos electrodos son llevados directamente al cerebro. La terminal envía entonces impulsos repetidos breves al cerebro, que pueden dar lugar a un incremento de la actividad monoaminérgica aliviando de esta forma los síntomas depresivos.

estimulación cerebral profunda es el área subgenual del córtex cingulado anterior, parte del córtex prefrontal ventromedial (Figura 7-76). Esta área cerebral tiene conexiones importantes con otras áreas del córtex prefrontal, incluyendo otras áreas del córtex prefrontal ventromedial, el córtex orbitofrontal, y el córtex prefrontal dorsolateral así como la amígdala (Figura 7-76). Es factible que la estimulación cerebral de esta área cerebral produzca la activación de circuitos que llevan a los centros monoaminérgicos, actuando de esta forma como un modulador monoaminérgico para estos pacientes. Algunas informes sobre estos tratamientos son esperanzadores.

## Psicoterapia como "fármaco" epigenético

La psicoterapia ha competido tradicionalmente con la psicofarmacología. Conforme los fármacos se han convertido en el tratamiento dominante, las estrategias farmacológicas ha sido progresivamente criticadas y limitadas en su enfoque, careciendo de resultados sólidos y con una influencia demasiado fuerte de la industria farmacéutica. Sin embargo, fármacos y psicoterapia podrían tener un vínculo neurobiológico común ya que ambos pueden cambiar los circuitos cerebrales. No es sorprendente, por tanto, que tanto la psicoterapia como la psicofarmacología puedan resultar clínicamente efectivas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, o que su combinación pueda producir una sinergia terapéutica. La psicoterapia, como otras muchas formas de aprendizaje, puede hipotéticamente inducir cambios epigenéticos en circuitos cerebrales que pueden reforzar la eficiencia del procesamiento de información en neuronas con disfunción para mejorar síntomas en trastornos psiquiátricos, de forma análoga a los fármacos.

Las psicoterapias pueden, por tanto, ser consideradas como "fármacos" epigenéticos, o cuanto menos como agentes terapéuticos que actúan epigenéticamente de manera similar o complementaria a los fármacos. El procesamiento ineficiente de información en circuitos específicos se correlaciona con síntomas psiquiátricos específicos. Los genes y fármacos psicotrópicos no solo pueden modificar diversos sistemas neurotransmisores para alterar la actividad de estos circuitos y así crear o aliviar síntomas psiquiátricos cambiando la eficiencia del procesamiento de información de estos circuitos, pero también pueden las experiencias ambientales como el estrés (ver Figuras 6-40 a 6-43), el aprendizaje y posiblemente incluso la psicoterapia. Los fármacos pueden cambiar la expresión génica en circuitos cerebrales como consecuencia de sus propiedades moleculares inmediatas, pero también el entorno, incluyendo hipotéticamente la psicoterapia. Es decir, las experiencias buenas y malas

pueden generar la producción de cambios epigenéticos en la expresión génica y los cambios epigenéticos en transcripción genética parecen tener detrás los recuerdos a largo plazo, buenos y malos. Los malos recuerdos de un trauma infantil pueden desencadenar trastornos psiquiátricos provocando cambios desfavorables en circuitos cerebrales; los buenos recuerdos formados durante la psicoterapia pueden alterar favorablemente los mismos circuitos cerebrales que son objetivo de los fármacos y reforzar de manera similar la eficiencia del procesamiento de información y así aliviar los síntomas (Figuras 6-40 a 6-43).

Los ensayos en animales demuestran mecanismos epigenéticos vinculados no solo a la formación de la memoria espacial sino también al condicionamiento del miedo y de la recompensa, los modelos para los trastornos del humor, ansiedad y abuso de sustancias. Tanto fármacos como psicoterapia pueden facilitar la formación de nuevas sinapsis que bloqueen recuerdos de temor o recompensa y aportar una explicación potencial no solo de cómo la psicoterapia puede hipotéticamente cambiar síntomas alterando los circuitos neuronales, sino de cómo combinar fármacos que faciliten la neurotransmisión potencialmente reforzaría la eficacia de la psicoterapia en el cambio de los circuitos neuronales, y así reducir los síntomas.

Si fármacos psicotrópicos y psicoterapia convergen en los mismos circuitos cerebrales, tal vez su combinación se asentaría firmemente con una eficacia reforzada y mejores resultados para pacientes con trastornos psiquiátricos. La pregunta es cómo asentar el potencial de esta estrategia y dirigirla de la manera más efectiva hacia el alivio de síntomas psiquiátricos. ¿Cuáles son las técnicas, cuál es la función del terapeuta, qué formación se necesita, cómo se puede normalizarlo y hacerlo más eficiente con el tiempo para que tenga el inicio de acción más rápido, cómo medir los resultados neurobiológicos y sintomáticos de esta estrategia, cómo asegurar que se mantengan los posibles progresos? Aún no sabemos cuándo podremos esperar un mayor beneficio de la psicoterapia aislada, de las medicaciones aisladas, o de su combinación, pero por lo menos ahora disponemos de una base conceptual para el empleo de ambas e incluso para su combinación, ya que las dos estrategias convergen neurobiológicamente. Esas y otras muchas preguntas configurarán la agenda de la investigación para impulsar esta estrategia como aspecto central de las terapias clínicas en psiquiatría.

Los mejores candidatos de psicoterapia para su combinación con fármacos, particularmente para el tratamiento de la depresión, son la terapia cognitivo conductual y la terapia interpersonal, que suelen estar a cargo de terapeutas que han leído un manual de formación, que han recibido una supervisión en la administración de esta terapia a pacientes y que emplean una estrategia de 12 a 24 semanas que sigue una progresión con un principio, una fase intermedia y un final. La nueva "terapia basada en un juicio" descrita por De Oliveira es una versión de psicoterapia cognitivo que es intuitiva, bien adaptada por psiquiatras que no tienen porque ser sofisticados terapeutas cognitivo conductuales y que incluso puede ser divertida. En la terapia basada en un juicio, el paciente literalmente somete sus síntomas psiquiátricos y creencias básicas a juicio. Esta idea se basa en el principio universal descrito por Franz Kafka en *El proceso*, por el que ser humano es por naturaleza autoacusatorio y esto puede dar lugar a confusión, ansiedad y sufrimiento existencial. De hecho, el personaje central de esta novela, Joseph K., es arrestado, procesado y condenado sin llegar a saber el crimen del que es acusado. La técnica de De Oliveira consisten en tomar esta verdad universal y adaptarla a un paradigma de tribunal moderno. Aquí, durante la psicoterapia ambulatoria, las autoacusaciones del paciente son sometidas a juicio como esquemas distorsionados y creencias básicas que han sido desarrollada sobre el *yo* por el "fiscal interior" del paciente, quien convence al paciente de que estas creencias son verdaderas y por ello el el paciente sufre. La terapia basada en un juicio busca hacer ver al paciente que sus síntomas y sufrimiento se deben a creencias básicas que pueden ser contrarrestadas activando su "abogado defensor interior" para ver las cosas de una forma más equilibrada y realista, y aliviando así los síntomas. En teoría, cuando esta estrategia tiene éxito, se forma una sinapsis de la nueva perspectiva del "abogado defensor interior" para contrarrestar e inhibir el circuito que media la activación del primer aprendizaje, concretamente la creencia básica distorsionada del "fiscal interior". La terapia basada en un juicio es solo una de las psicoterapias potenciales para combinar con antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor y avanzar más allá del escenario de la farmacoterapia actual. La combinación de psicoterapia con antidepresivos tiene el potencial de obtener un resultado total superior a la suma de las partes, es decir: 1 + 1 = 3, una "mala cuenta" exquisita, fruto de la sinergia terapéutica.

## Cómo elegir un antidepresivo

### Selecciones de antidepresivos basadas en la evidencia

En teoría, la mejor forma de seleccionar un tratamiento para la depresión sería seguir la evidencia. Desafortunadamente, hay pocas evidencias de la superioridad de una opción sobre otra y mucha controversia sobre los metaanálisis que comparan los antidepresivos entre sí Un

principio en el que la mayoría de prescriptores y pacientes están de acuerdo es en cuándo cambiar a otro antidepresivo y cuándo potenciarlo. Así, se prefiere cambiar cuando no hay respuesta o no se toleran los efectos secundarios y potenciarlo cuando hay una respuesta parcial. Otras posibles disyuntivas tienen poca evidencia a la hora de decir si una opción es mejor que otra. Todos los tratamientos después del primero parecen tener resultados peores a la hora de alcanzar la remisión (Figura 7-4) o mantener la remisión (Figura 7-6). De forma que los algoritmos basados en la evidencia no son capaces de proveer indicaciones claras sobre cómo elegir una antidepresivo y qué hacer si un antidepresivo no funciona.

## Selecciones de antidepresivos basadas en los síntomas

El psicofarmacólogo con buena base neurobiológica podría optar por adaptar una estrategia basada en los síntomas a la hora de elegir o combinar varios antidepresivos (Figuras 7-77 a 7-82). Esta estrategia permite construir una cartera de múltiples agentes para tratar todos los síntomas residuales de la depresión unipolar hasta que el paciente alcance una remisión mantenida.

En primer lugar, los síntomas llevan a un diagnóstico, y después de nuevo se deconstruyen como síntomas específicos que un paciente individual está experimentando (Figura 7-77). A continuación, se empareja estos síntomas con los circuitos cerebrales que hipotéticamente los median (Figura 7-78) y con la regulación neurofarmacológica de estos circuitos por los neurotransmisores (Figura 7-79). Por último, las opciones de tratamiento disponibles que actúan sobre estos mecanismos neurofarmacológicos son elegidas para eliminar los síntomas uno a uno (Figura 7-79). Cuando los síntomas persisten se cambia o añade un tratamiento con un mecanismo diferente. No hay evidencia alguna de que esta estrategia sea superior; más bien se apela no solo a la intuición clínica sino también al razonamiento neurobiológico.

Por ejemplo, en un paciente con los síntomas de "problemas de concentración" e "interés reducido" además de "fatiga", esta estrategia sugiere actuar sobre la NE y sobre la DA con antidepresivos de primera línea más agentes de refuerzo que actúen sobre estos neurotransmisores (Figura 7-79). Esto también puede suponer la retirada del SSRI si esta es parcialmente la causa de estos síntomas. Por otro lado, para el "insomnio", este síntoma está hipotéticamente relacionado con un circuito disfuncional totalmente distinto regulado por neurotransmisores diferentes (Figura 7-78); por tanto, el tratamiento de este síntoma requiere una estrategia diferente, concretamente el empleo de hipnóticos que actúen sobre el sistema GABA o antidepresivos sedantes que bloqueen, en lugar de estimular, el sistema de serotonina o histamina (Figura 7-79). Es posible que cualquiera de estos síntomas mostrados en la Figura 7-79 pudiera responder a cualquier fármaco administrado, pero esta estrategia adaptada a los síntomas puede ajustar la cartera de tratamiento a cada individuo, encontrando posiblemente una forma más rápida de reducir los síntomas específicos con selecciones de tratamiento más tolerables para ese paciente que una estrategia puramente aleatoria.

**Figura 7-77. Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 1.** Aquí se muestra el diagnóstico del trastorno depresivo mayor deconstruido en sus síntomas (definidos en el DSMIV). De estos, los problemas de concentración, las alteraciones del sueño y la fatiga son los síntomas diagnósticos residuales más comunes.

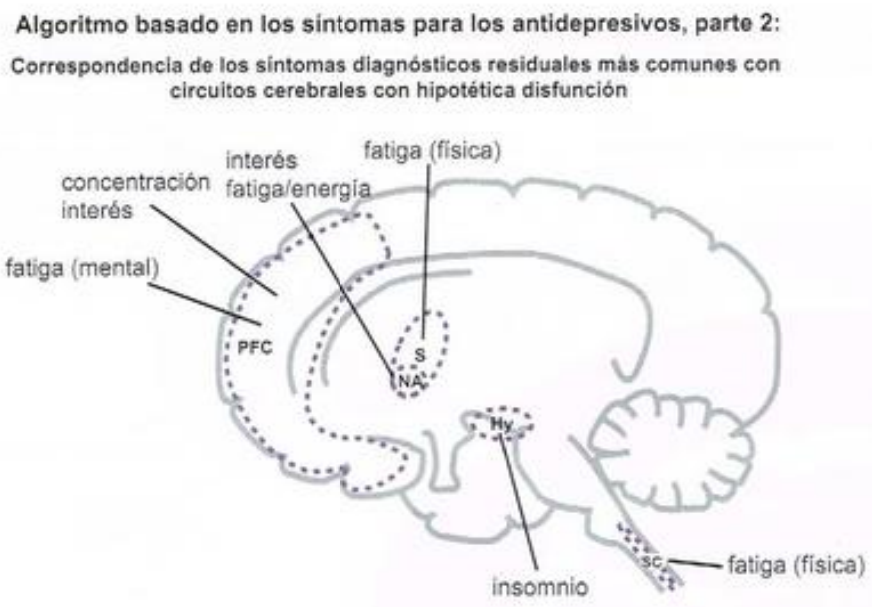



**Figura 7-78. Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 2.** En esta figura, los síntomas residuales más comunes de la depresión mayor se asocian a los hipotéticos circuitos cerebrales que no funcionan adecuadamente. El insomnio puede asociarse con el hipotálamo, los problemas de concentración con el córtex prefrontal dorsolateral (PFC) la disminución de interés con el PFC y el *nucleus accumbens* (NA) y la fatiga con el PFC, estriado (S), NA y médula espinal (SC). (PFC), el interés reducido con el PFC y *nucleus accumbens* (NA) y la fatiga con el PFC, estriado (S), NA y médula espinal (SC).

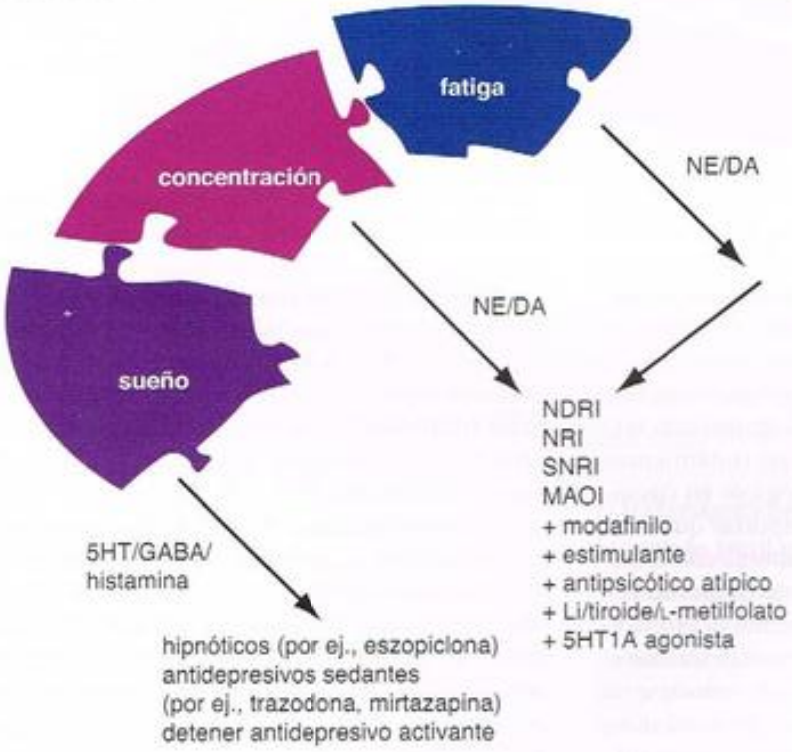



**Figura 7-79. Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 3.** Los síntomas residuales de la depresión pueden vincularse con los neurotransmisores que los regulan, y de esta forma, seguidamente, con los mecanismos farmacológicos. La fatiga y la concentración están reguladas en mayor medida por la noradrenalina y la dopamina, que se ven afectadas por numerosos antidepresivos, incluyendo los IRND, SNRI, SNRI e MAOIs. Los agentes potenciadores que afectan a la DA o la NE son el modafinilo, estimulantes, ASD, litio, hormona tiroidea, MTHF y agonistas serotoninérgicos $5HT_{1A}$. La alteración del sueño se regula a través del 5HT, GABA e histamina y puede ser tratada con hipnóticos sedantes, antidepresivos sedantes como la trazodona o deteniendo el antidepresivo activante.

La estrategia basada en los síntomas para la selección de antidepresivos también puede aplicarse para tratar los síntomas comunes de depresión asociados que no son componentes de los criterios formales de diagnóstico para depresión (Figura 7-80). Cinco de estos síntomas son ansiedad, dolor, somnolencia diurna excesiva /hipersomnia/problemas de activación y alerta, disfunción sexual y síntomas vasomotores (en mujeres) (Figuras 7-80 a 7-82).

Las vías para los cinco síntomas no diagnósticos adicionales son mostradas en la Figura 7-81. Se dice en oca-

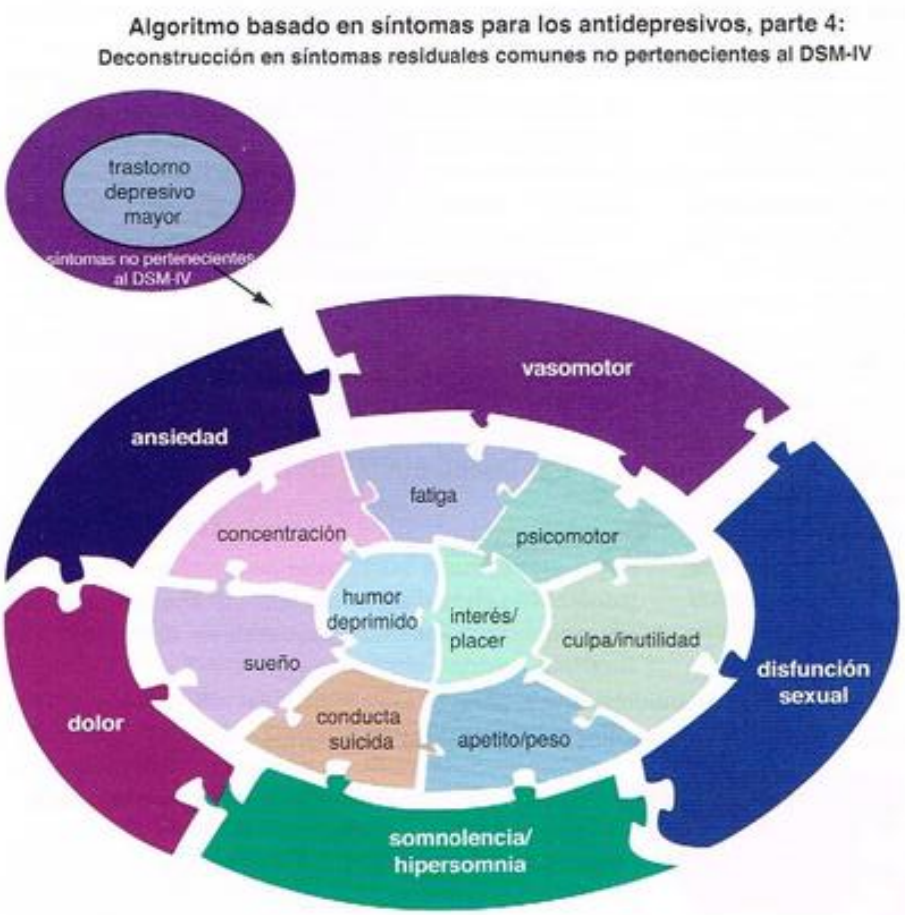



**Figura 7-80. Algoritmo basado en síntomas para los antidepresivos, parte 4.** Hay varios síntomas frecuentes en la depresión que, sin embargo, no son parte de los criterios diagnósticos formales del trastorno depresivo mayor. Incluyen los síntomas físicos dolorosos, somnolencia diurna excesiva/hipersomnia con problemas a nivel de activación o del estado de alerta, ansiedad, síntomas vasomotores y disfunción sexual.

siones que para que un buen clínico consiga que los pacientes alcancen la remisión, debe abordar al menos 14 de los 9 síntomas de la depresión.

Afortunadamente, los tratamientos psiquiátricos farmacológicos no respetan los criterios diagnósticos formales de los trastornos psiquiátricos. Los tratamientos que actúan sobre mecanismos farmacológicos en circuitos cerebrales específicos lo hacen sin importar qué trastorno psiquiátrico está asociado con el síntoma con el que guarda relación el circuito. Así, los síntomas de un trastorno psiquiátrico pueden tratarse con un agente ya probado que se sepa que trata el mismo síntoma en otro trastorno psiquiátrico. Por ejemplo, la *ansiedad* puede reducirse en pacientes con depresión mayor que no cumplen todos los criterios de un trastorno de ansiedad con los mismos mecanismos serotoninérgicos o GABAérgicos que funcionan en los trastornos de ansiedad (Figura 7-82). La *somnolencia/hipersomnia* es un síntoma frecuente asociado a la depresión, pero no tan frecuentemente detectado dado que los pacientes que tienen este problema, sorprendentemente, a menudo no se quejan de él, mientras que los pacientes con insomnio lo hacen mucho más. Los problemas con el mecanismo de activación en algunos pacientes con somnolencia/hipersomnia también pueden alterar la alerta y la función cognitiva, y esos pacientes pueden responder a los mismos agentes que son efectivos en los trastornos del sueño, como los agentes que estimulan la DA, NE, y/o histamina (Figura 7-82). Ya hemos expuesto los *síntomas físicos dolorosos* y los *síntomas vasomotores* en la sección sobre los SNRIs anterior, ninguno de los cuales se incluye en los criterios de diagnóstico para la depresión mayor; no obstante, ambos suelen estar relacionados con depresión, y pueden ser tratados con SNRIs y otras estrategias (Figura 7-82). Finalmente, la *disfunción sexual* puede ser un problema complicado con muchas causas y puede ir desde falta de libido, pasando por problemas con la activación de genitalia periférica, y hasta falta de orgasmo/eyaculación. El aumento de la DA o la reducción de la 5HT son las estrategias usuales para este conjunto de problemas ya tenga el paciente depresión mayor o no (Figura 7-82). En resumen, el algoritmo basado en los síntomas para la selección y combinación de antidepresivos y para la construcción de una cartera de mecanismos hasta que se elimine cada diagnóstico y

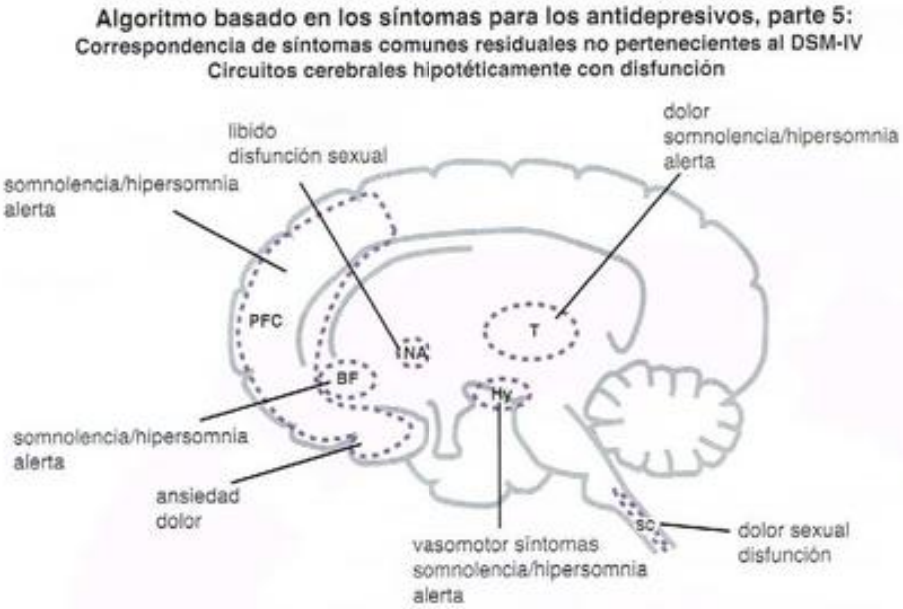



**Figura 7-81. Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 5.** En esta figura los síntomas residuales frecuentes de la depresión mayor que no forman parte de los criterios diagnósticos se asocian con el hipotético mal funcionamiento de los circuitos cerebrales. Los síntomas físicos dolorosos se asocian con la médula espinal (SC), el tálamo (T) y las porciones ventrales del córtex prefrontal (PFC), mientras que la ansiedad se asocia con el PFC ventral. Los síntomas vasomotores son mediados por el hipotálamo (H) y la disfunción sexual por la SC y el *nucleus accumbens* (NA). Los síntomas del sueño que son parte de los criterios diagnósticos de la depresión incluyen, en la mayor parte de los casos, insomnio, asociado al hipotálamo; sin embargo, aquí se muestran problemas de hipersomnia y sedación diurna excesiva, que van más allá de los síntomas incluidos en los criterios diagnósticos y que se asocian con problemas con las vías de la activación y el estado de alerta o vigilia no solo del hipotálamo sino también del tálamo (T), el prosencéfalo basal (BF) y el córtex prefrontal (PFC).

síntoma asociado de depresión, es la estrategia del psicofarmacólogo moderno para la depresión mayor. Esta estrategia sigue las nociones contemporáneas de enfermedad neurobiológica y mecanismos farmacológicos, siendo el objetivo del tratamiento la remisión mantenida.

## Selección de un antidepresivo para mujeres en función de su ciclo de vida

Los niveles de estrógenos varían drásticamente a lo largo del ciclo vital de la mujer y en relación a diversos acontecimientos reproductivos (Figura 7-83). Esos cambios están asociados al inicio de recurrencias de episodios depresivos mayores (Figura 7-83). En los hombres, la incidencia de depresión aumenta en la pubertad y se mantiene esencialmente constante a lo largo de la vida, a pesar de un lento declive en los niveles de testosterona desde los 25 años en adelante (Figura 7-84). Por el contrario, en mujeres la incidencia de depresión en gran parte varía a la par que los cambios estrogénicos a lo largo del ciclo vital (Figura 7-85). Es decir, conforme los niveles de estrógenos aumentan en la pubertad, la incidencia de depresión se dispara, para posteriormente caer después de la menopausia (Figura 7-85). De esta forma, las mujeres tienen la misma frecuencia de depresión que los hombre antes de la pubertad y después de la menopausia. Sin embargo, durante sus años fértiles, cuando los estrógenos están altos y van variando de forma cíclica, la incidencia en mujeres es de dos a tres veces más alta que en hombres (comparar Figuras 7-84 y 7-85). La selección de un antidepresivo para mujeres en la perimenopausia o después de la menopausia se expone en la sección sobre los SNRIs.

### El tratamiento de la depresión durante el periodo fértil y el embarazo

Una de las áreas más controvertidas y aún no definidas de la psicofarmacología moderna es la selección de intervenciones terapéuticas para el trastorno depresivo mayor y prevención de recurrencia de depresión en mujeres durante sus años fértiles, cuando están embarazadas o bien podrían quedarse embarazadas. ¿Qué hay de los riesgos del tratamiento para el bebé? Algunos antidepresivos pueden plantear riesgos para el feto, incluyendo mayor riesgo de malformaciones congénitas graves si se administran durante el primer trimestre y mayor riesgo de otras anomalías fetales y de síntomas de abstinencia fetales tras el nacimiento si se administran durante el tercer trimestre; también mayor riesgo de naci-

**Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 6:**
**Actuación sobre los neurotransmisores reguladores con mecanismos farmacológicos seleccionados**

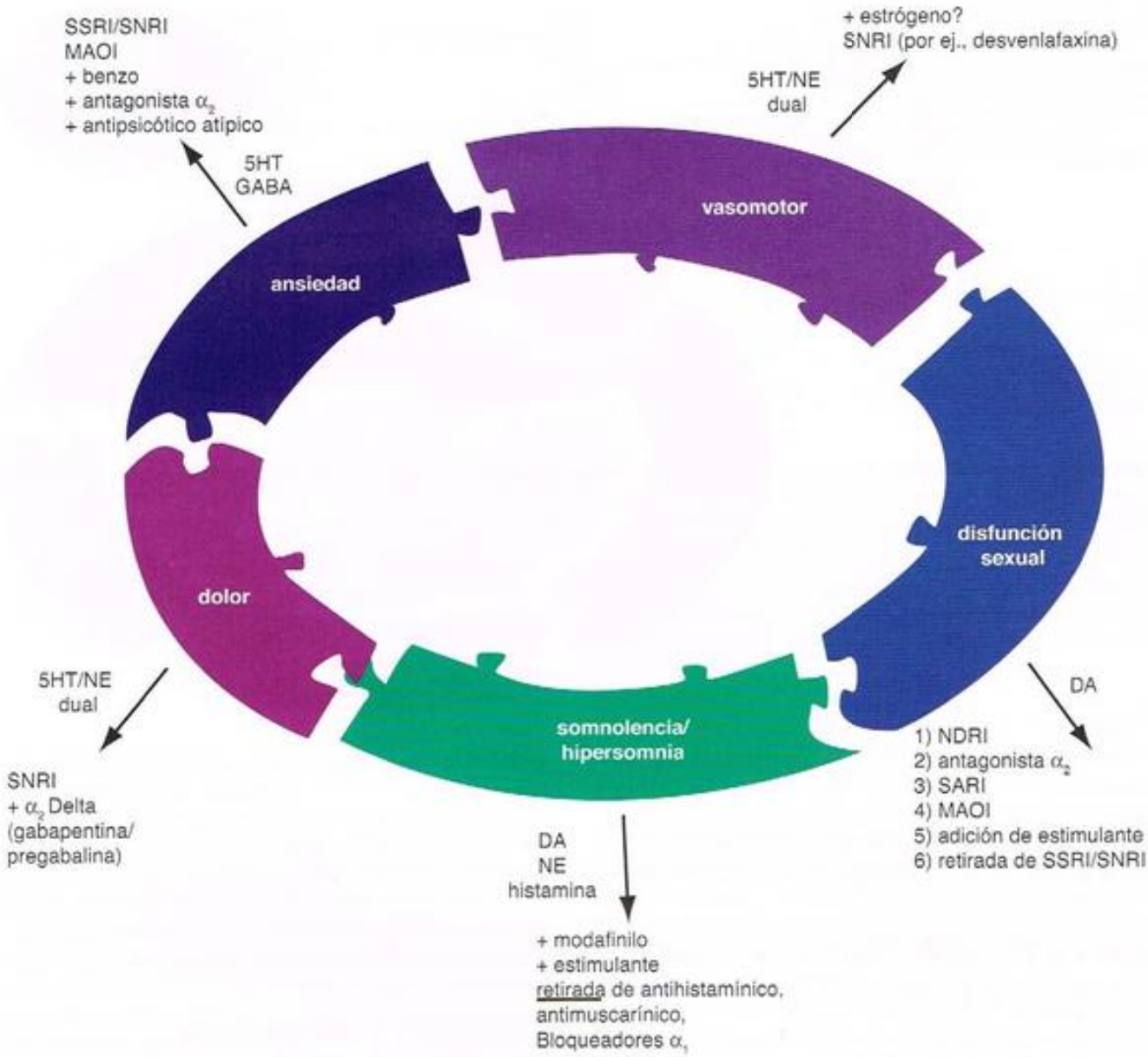



**Figura 7-82. Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 6.** Los síntomas residuales de la depresión pueden asociarse con neurotransmisores que los regulan y seguidamente con mecanismos farmacológicos. Los síntomas físicos dolorosos están mediados por la norepinefrina (NE) y en menor medida por la serotonina (5HT) y pueden tratarse con inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina SNRI o ligandos $\alpha_2\delta$ (pregabalina, gabapentina). La ansiedad se relaciona con la 5HT y el GABA y puede tratarse con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina SSRI, SNRI o inhibidores de la MAO (MAOI) como monoterapia, y pueden ser potenciados con benzodiacepinas, antagonistas $\alpha_2$, antagonistas serotoninérgicos dopaminérgicos (ASD) o agonistas parciales dopaminérgicos DPA. Los síntomas vasomotores pueden modularse por la NE y la 5HT y tratarse con SNRI; siendo una opción reforzar con terapia hormonal estrogénica de sustitución. La disfunción sexual es regulada principalmente por la dopamina (DA) y puede tratarse con inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina IRND, antagonistas $\alpha_2$, antagonistas 2A/inhibidores de la recaptación de serotonina (IRAS), MAOIs, antagonistas $5HT_{2A/2C}$, agonistas $5HT_{1A}$, añadiendo un estimulante o dejando de tomar un SSRI o un SNRI. La hipersomnia y los problemas de activación y del estado de vigilia son regulados por la DA, la NE y la histamina, y pueden tratarse con agentes activadores como el modafinilo o estimulantes, o dejando los agentes sedantes con propiedades antihistamínicas, antimuscarínicas y/o de bloqueo $\alpha_1$.

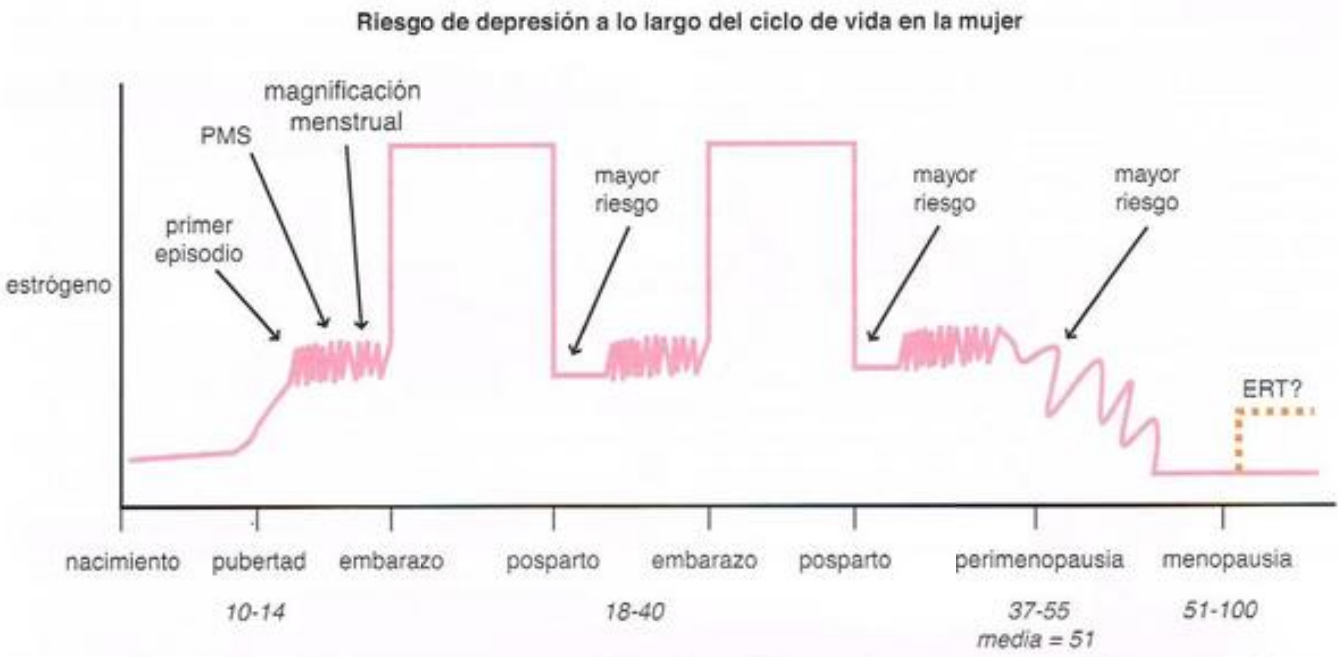



**Figura 7-83. Riesgo de depresión a lo largo del ciclo de vida de la mujer.** Aquí se muestran varios momentos de importancia a la hora de ver la vulnerabilidad de la mujer en relación con el inicio y recurrencia de la depresión. Estos incluyen la primera aparición en la pubertad o edad adulta joven, el síndrome premenstrual o la magnificación menstrual como marcadores de futuros episodios o estados de recuperación incompleta de episodios previos de depresión. Hay dos periodos de vulnerabilidad especialmente alta para primeros episodios o recurrencias depresivas: el periodo del postparto y el perimenopáusico. TSE, terapia de sustitución estrogénica.

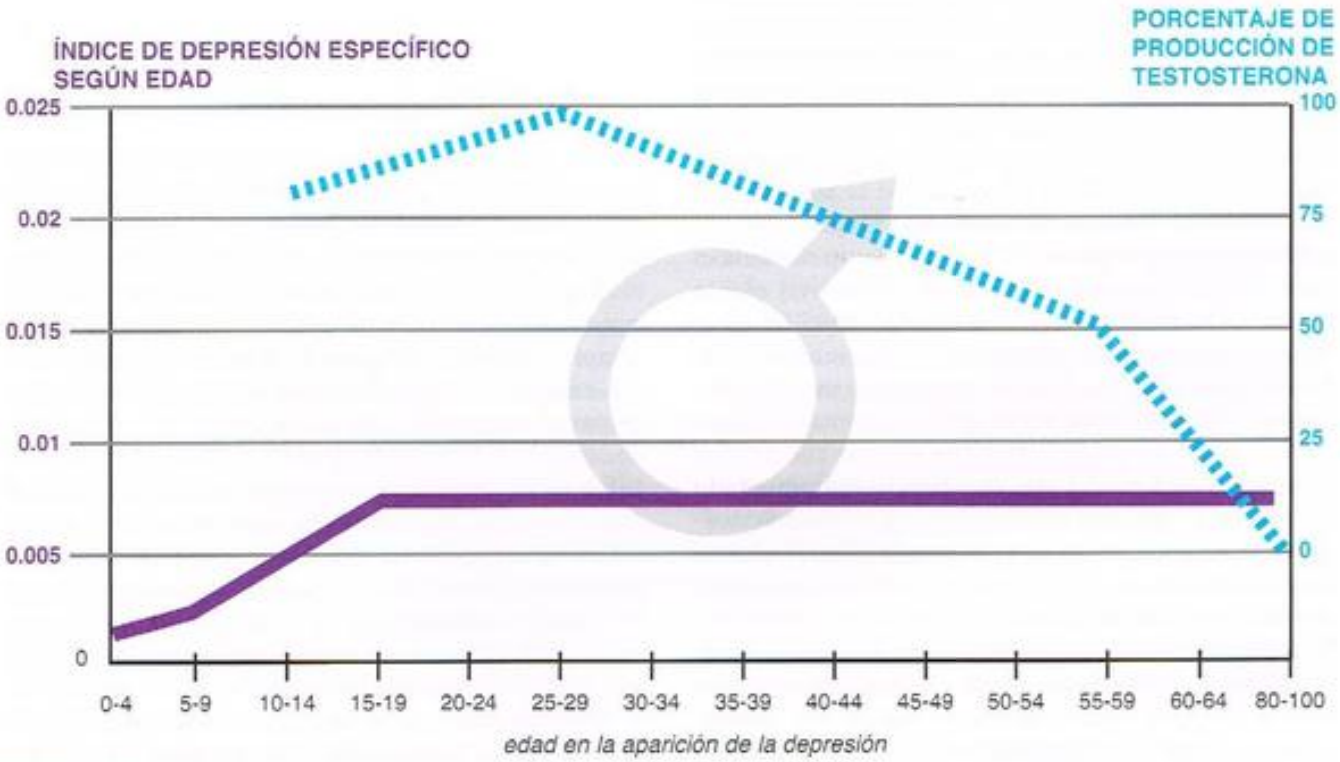



**Figura 7-84. Incidencia de la depresión a lo largo del ciclo de vida del hombre.** En los hombres, la incidencia de la depresión se eleva en la pubertad y se mantiene básicamente constante a lo largo de la vida, a pesar de un lento declive en los niveles de testosterona desde los 25 años en adelante.

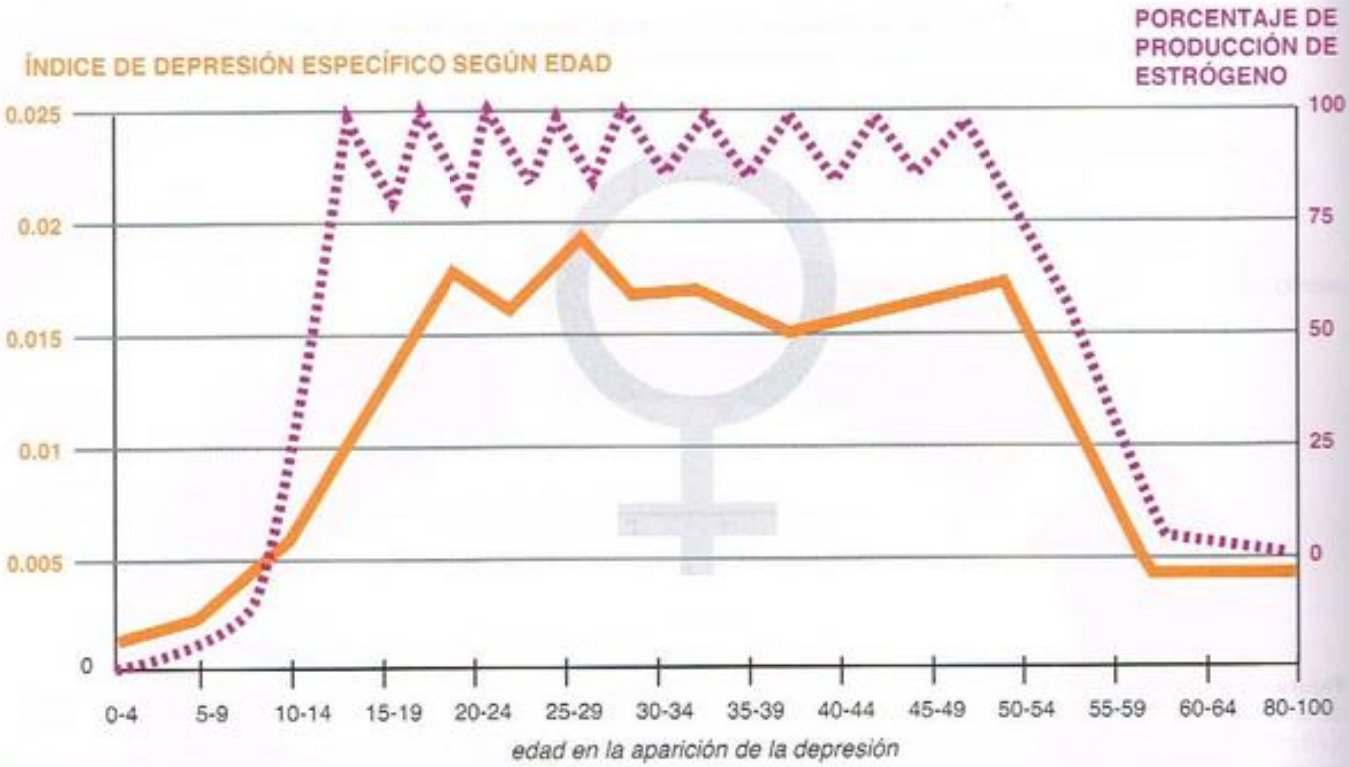



**Figura 7-85. Incidencia de la depresión a lo largo del ciclo vital de la mujer.** La incidencia de la depresión en la mujer varía a la par que los cambios estrogénicos a lo largo del ciclo vital. Conforme los niveles de estrógenos aumentan en la pubertad, también lo hace la incidencia de la depresión; cae en la menopausia a la par que los estrógenos. Así, antes de la pubertad y después de la menopausia, las mujeres tienen la misma frecuencia de depresión que los hombres (Figura 7-84). Durante los años de fertilidad, sin embargo, cuando los estrógenos están altos y cíclico, la incidencia de depresión es de dos a tres veces más alta que en hombres (Figura 7-84).

miento prematuro, bajo peso al nacer y posibles anomalías de neurodesarrollo a largo plazo si se administran en cualquier momento del embarazo (Tabla 7-13). Al mismo tiempo, la ausencia de tratamiento durante el embarazo no carece de riesgos para la madre y el feto (Tabla 7-13). Para la madre con una depresión no tratada los riesgos incluyen la recaída o el empeoramiento de la depresión, disminución del cuidado personal y autolesiones. No solo existe un riesgo incrementado de suicidio cuando se trata a las madres jóvenes con antidepresivos, también existe ese riesgo incrementado cuando no se trata con antidepresivos a madres de cualquier edad gravemente deprimidas (Tabla 7-13). Hay también numerosos riesgos para el bebé si no se trata a la madre con antidepresivos, incluyendo los malos cuidados neonatales derivados de la falta de motivación de la madre, el riesgo de bajo peso y retraso temprano en el desarrollo, disrupción del vínculo madre-hijo en madres con depresión no tratada, e incluso el riesgo de daño al niño por madres gravemente deprimidas en el periodo del posparto (Tabla 7-13).

De esta forma, parece que los psicofarmacólogos serán "culpables" si tratan y también si no tratan a las mujeres embarazadas con antidepresivos (Tabla 7-13). Sin claras guías, se aconseja a los clínicos que evalúen el riesgo/beneficio para la madre y el feto basándose en cada caso. Para los casos de depresión leves, la psicoterapia y el apoyo psicosocial pueden ser suficientes. Sin embargo, en muchos casos, los beneficios de continuar el tratamiento antidepresivo durante el embarazo supera los riesgos. Actualmente se administra L-metilfolato y folato como vitaminas prenatales de forma casi generalizada y se consideran seguros por la mayoría de expertos. Puesto que los pacientes con depresión unipolar o bipolar (especialmente niños y adolescentes) pueden ser propensos a conductas impulsivas, es una buena idea que las niñas y mujeres en edad fértil que toman antidepresivos reciban asesoramiento y posiblemente anticonceptivos para reducir el riesgo de embarazos no planificados y para reducir los riesgos de la exposición del feto a antidepresivos en el primer trimestre.

**Tabla 7-13** Riesgos del empleo de antidepresivos durante el embarazo y situaciones en los que deben evitarse

| "Culpable por tratar..." |
|---|
| • Malformaciones cardiacas congénitas (especialmente en el primer trimestre con paroxetina) |
| • Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (tercer trimestre con SSRIs) |
| • Síndrome de abstinencia neonatal (tercer trimestre con SSRIs) |
| • Nacimiento prematuro, bajo peso al nacer |
| • Anormalidades en el neurodesarrollo a largo plazo |
| • Riesgo incrementado de suicidio por empleo de antidepresivos (hasta los 25 años) |
| • Riesgos médico-legales derivados del uso de antidepresivos |
| **"Culpable por no tratar..."** |
| • Recaída de depresión mayor |
| • Riesgo incrementado de suicidio debido a su no empleo |
| • Pobre cuidado personal |
| • Motivación escasa para el cuidado prenatal |
| • Disrupción del vínculo madre-hijo |
| • Peso bajo al nacer, retraso en el desarrollo de los niños de mujeres con depresión no tratada |
| • Autolesiones |
| • Daños al bebé |
| • Riesgos médico legales por el no empleo de antidepresivos |

### La depresión y su tratamiento durante el posparto y la lactancia

¿Qué hay del tratamiento con antidepresivos durante el periodo de posparto, cuando las madres son lactantes y pueden estar dando el pecho? Este es un periodo de elevado riesgo de inicio de episodios depresivos mayores en las mujeres (Figura 7-83) ¿debería una madre con depresión evitar los antidepresivos para evitar el riesgo de exponer al bebé a los antidepresivos en la leche materna? ¿Qué pasa con una madre con depresión pasada, ya en remisión, y que está evaluando el riesgo de recaída frente al riesgo de exponer al bebé a los antidepresivos de la leche materna? En estas circunstancias no hay indicaciones claras que encajen con todos los posibles casos y hay que calcular el riesgo-beneficio para cada situación, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia de la madre si no toma antidepresivos (teniendo en cuenta su historia personal y familiar) y el riesgo de alterar el vínculo materno si no puede dar el pecho o el riesgo para el bebé de exponerse a los restos de antidepresivos en la leche materna. Aunque la terapia de sustitución estrogénica ha demostrado ser eficaz en algunas pacientes con depresión o psicosis posparto, todavía está en fase experimental y debería reservarse su empleo únicamente para solo aquellos casos de pacientes resistentes a los antidepresivos.

Mientras que el riesgo de exponer al niño a pequeñas cantidades de antidepresivos en la leche materna está empezando a ser determinado ahora, está bastante claro que una madre con una depresión posparto previa que rechaza tomar antidepresivos en el siguiente embarazo tiene un riesgo de recurrencia del 67% si no los toma, y solo una décima parte de ese riesgo si los toma. También, hasta un 90% de todas las psicosis y episodios bipolares posparto ocurren dentro de las primeras cuatro semanas del parto. Un riesgo tan elevado requerirá un tratamiento apropiado del trastorno del humor, por lo que la decisión es si dar o no el pecho, no si hay que tratar a la madre.

## Selección de un antidepresivo en función de las pruebas genéticas

La pruebas genéticas tienen el potencial de ayudar en el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas y en la selección de fármacos psicotrópicos. La determinación del genotipo ya está introduciéndose en otras especialidades de la medicina, y pronto se empleará en la práctica de la salud mental de forma rutinaria. En un futuro no muy lejano, los expertos prevén que la mayoría de los pacientes tendrán el registro de su genoma como parte de la información personal permanente en archivos electrónicos. Entretanto, ya es posible obtener de diversos laboratorios el genotipo de muchos genes que podrían estar relacionados con diagnósticos psiquiátricos y respuestas farmacológicas.

Por ejemplo, es posible obtener varias formas genéticas del citocromo P450 (CYP) para predecir altos o bajos niveles farmacológicos de agentes sustrato (especialmente CYP 2D6, 2C19, y 3A4). Combinado con el seguimiento de los niveles reales de fármaco terapéutico, estos genotipos CYP pueden potencialmente explicar los efectos secundarios y la falta de efectos terapéuticos en algunos pacientes.

Las respuestas al tratamiento no son un fenómeno de "todo o nada", y los marcadores genéticos en psicofarmacología podrán potencialmente explicar la mayor o menor probabilidad de respuesta, no respuesta, o efectos secundarios, pero no valdrá para decir al clínico qué fármaco hay que prescribir para un sujeto específico. Es más probable que la información permita determinar si el paciente tiene una "inclinación" hacia la respuesta o no, si tolera o no el tratamiento y junto con la respuesta pasada al tratamiento el clínico podrá configurar un futura recomendación de tratamiento con una probabilidad su-

**Tabla 7-14** Pruebas genéticas: genes que podrían ayudar en la toma de decisiones terapéuticas

| Gen | Proteína | Función biológica | Potenciales implicaciones terapéuticas |
|---|---|---|---|
| variación *SLC 6A4* | SERT | Recaptación de serotonina | Mala respuesta, respuesta lenta, mala tolerabilidad de SSRIs/SNRIs |
| variación *5HT$_{2c}$* | receptor 5HT$_{2c}$ | Regula liberación DA & NE | Mala respuesta, mala tolerabilidad de antipsicóticos atípicos |
| variación *DRD$_2$* | receptor D$_2$ | Media síntomas positivos de psicosis, movimientos en Parkinson | Mala respuesta, mala tolerabilidad de antipsicóticos atípicos |
| variación *COMT Val* | enzima COMT | Regula niveles de DA en PFC; metaboliza DA y NE | Funcionamiento ejecutivo reducido |
| variación *MTHFR T* | enzima MTHFR | Regula niveles de L-metilfolato y metilación | Funcionamiento ejecutivo reducido, especialmente con Val COMT (T con Val) |

perior de éxito, aunque no se pueda garantizar que resulte efectivo y bien tolerado. Algunos denominan este proceso el "peso de la evidencia" y otros "*equipoise*", donde la información genética enriquecerá la decisión de prescripción, pero no dictará necesariamente una única opción obligada.

En la Tabla 7-14 se recogen ejemplos para varios genes candidatos que potencialmente son útiles para ponderar diversas opciones de tratamiento para pacientes con depresión resistente al tratamiento. Esta es un área de la psicofarmacología en rápida expansión y probablemente tendrá un fuerte impacto sobre la selección de fármacos en los próximos años.

## ¿Se deberían considerar las combinaciones de antidepresivos como el estándar para el tratamiento del trastorno depresivo mayor unipolar?

Dado el decepcionante número de pacientes que alcanzan la remisión tras un episodio depresivo mayor incluso después de cuatro tratamientos consecutivos (Figura 7-4) y que pueden mantener la remisión a largo plazo (Figura 7-6) el paradigma de tratamiento para la depresión mayor está cambiando rápidamente de uno a múltiples mecanismos farmacológicos simultáneos, a menudo con dos o más agentes terapéuticos. En este sentido, el modelo que se sigue es el del tratamiento del trastorno bipolar que habitualmente requiere la administración de más de un agente y de enfermedades como la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) o la tuberculosis. La cuestión en el tratamiento de la depresión no es tanto si se deben administrar múltiples mecanismos farmacológicos y/o fármacos de manera simultánea para pacientes con resistencia al tratamiento, sino si estos se deben administrar mucho antes en la secuencia del tratamiento, o incluso desde el momento del tratamiento inicial. En las figuras 7-86 a 7-88 se muestran varias sugerencias específicas de combinaciones de antidepresivos o "combos". Pueden construirse otras muchas pero estas combinaciones particulares cuentan con un amplio uso, aunque no haya pruebas basadas en la evidencia de ensayos clínicos que muestren que son superiores en eficacia. Sin embargo, pueden ser útiles para los clínicos a la hora de emplearlas en algunos pacientes.

Las monoterapias de una sola acción y de acción múltiple han sido ya explicadas extensamente en este capítulo, y se han mencionado varias combinaciones de SSRIs/SNRIs con otros agentes, desde antipsicóticos atípicos (también explicados extensamente en el Capítulo 5), hasta litio, buspirona, trazodona, hipnóticos, hormonas tiroideas, L-metilfolato, SAMe, neuroestimulación y psicoterapia. Varias combinaciones adicionales –llamados "combos heroicos" porque tienen un fuerte experiencia anecdótica de eficacia en algunos casos de depresión resistente al tratamiento– se muestran en la Figura 7-86 a 7-88, incluyendo varias en las que se añaden dos antidepresivos.

### Combo de triple-acción: SSRI/SNRI ± NDRI

Si la estimulación de un neurotransmisor es una acción positiva, y la de dos es muy positiva, quizá la estimulación de tres sea aún mejor (Figura 7-86). La terapia antidepresiva de triple acción con modulación de los tres sistemas

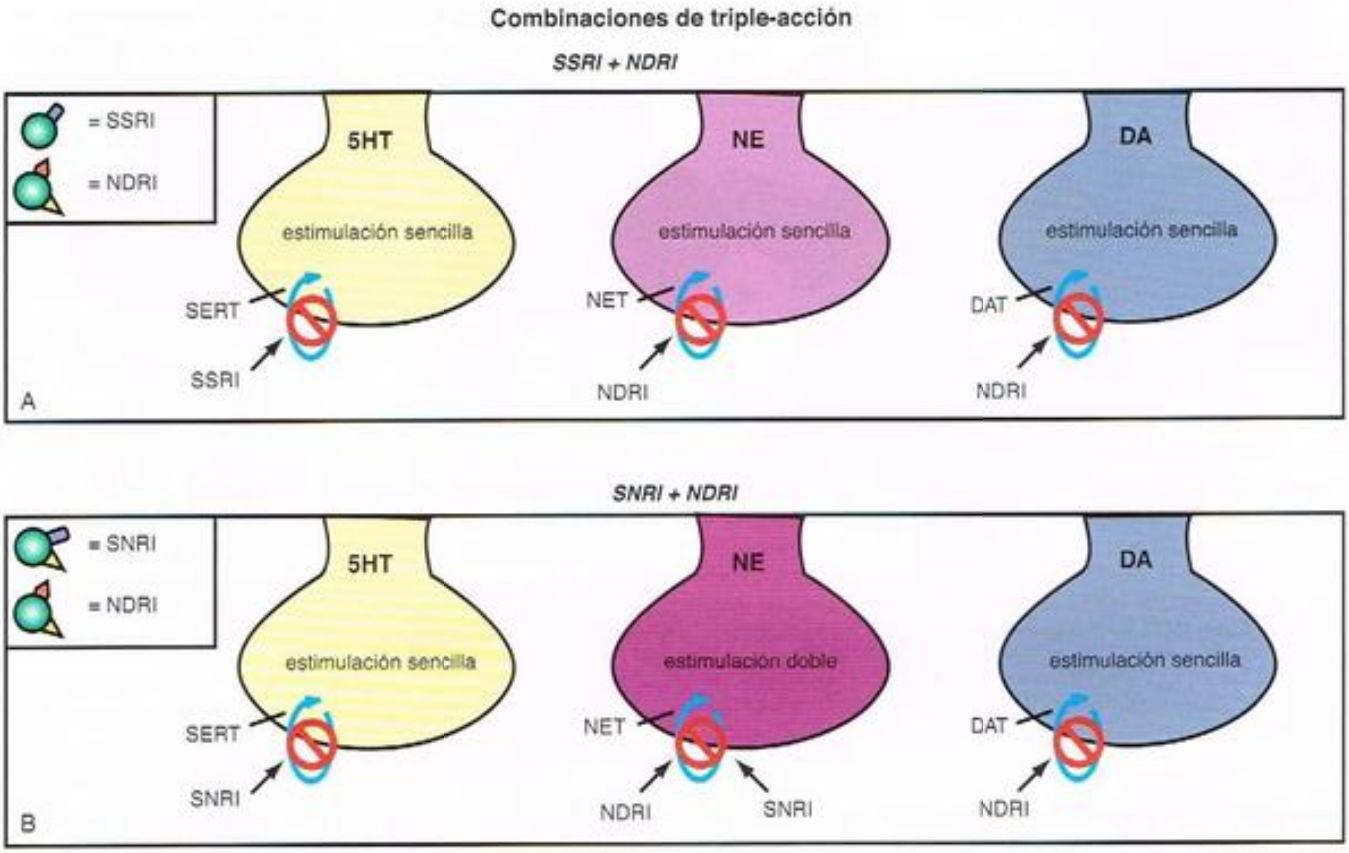



**Figura 7-86. Combinaciones heroicas, parte 1: SSRI/SNRI más NDRI.** Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) más un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI) produce una estimulación sencilla de serotonina (5HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA). Un inhibidor de la recaptación de serotonina–norepinefrina (SNRI) más un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI) produce una estimulación sencilla de serotonina (5HT), una estimulación doble de norepinefrina (NE) y una estimulación sencilla de dopamina (DA).

de neurotransmisores monoaminérgicos (5HT, DA y NE) se lograría combinando un SSRI con un NDRI, quizá la combinación de antidepresivos más utilizada en la psicofarmacología antidepresiva en Estados Unidos, o mediante la combinación de un SNRI con un NDRI, aportando incluso más acción noradrenérgica y dopaminérgica.

## El combustible para cohetes de California: SNRI más mirtazapina

Esta combinación de gran potencial utiliza la sinergia farmacológica alcanzada a través de la adición de la liberación incrementada de serotonina y norepinefrina producida por el SNRI a través de la inhibición dual de la recaptación de norepinefrina y serotonina, más la desinhibición de la liberación de la serotonina y norepinefrina por las acciones antagonistas $\alpha_2$ de la mirtazapina (Figura 7-87). Es incluso posible que resulten acciones prodopaminérgicas adicionales de la combinación del bloqueo de la recaptación de norepinefrina en el córtex prefrontal debido a las acciones del SNRI junto a las acciones desinhibidoras del $5HT_{2C}$ de mirtazapina sobre la liberación de dopamina. Esta combinación puede proveer una acción antidepresiva muy poderosa para algunos pacientes con episodios depresivos mayores. Las combinaciones de mirtazapina con diversos SSRIs y SNRIs también han sido estudiadas como tratamientos potenciales para el inicio de terapia en la depresión mayor.

## Combos activantes

Las quejas frecuentes de fatiga residual, falta de energía, de motivación, de apetito sexual, y problemas de concentración/alerta pueden abordarse combinando un estimulante o modafinilo con un SNRI para integrar una triple acción monoaminérgica y específicamente un refuerzo de dopamina (Figura 7-88). El estimulante lisdexanfetamina, que une el aminoácido lisina con el estimulante *d*-anfetamina, y que ralentiza la disponibilidad y potencialmente reduce la capacidad de abuso de *d*-anfetamina tras su toma oral, está en su última fase de ensayos clíni-

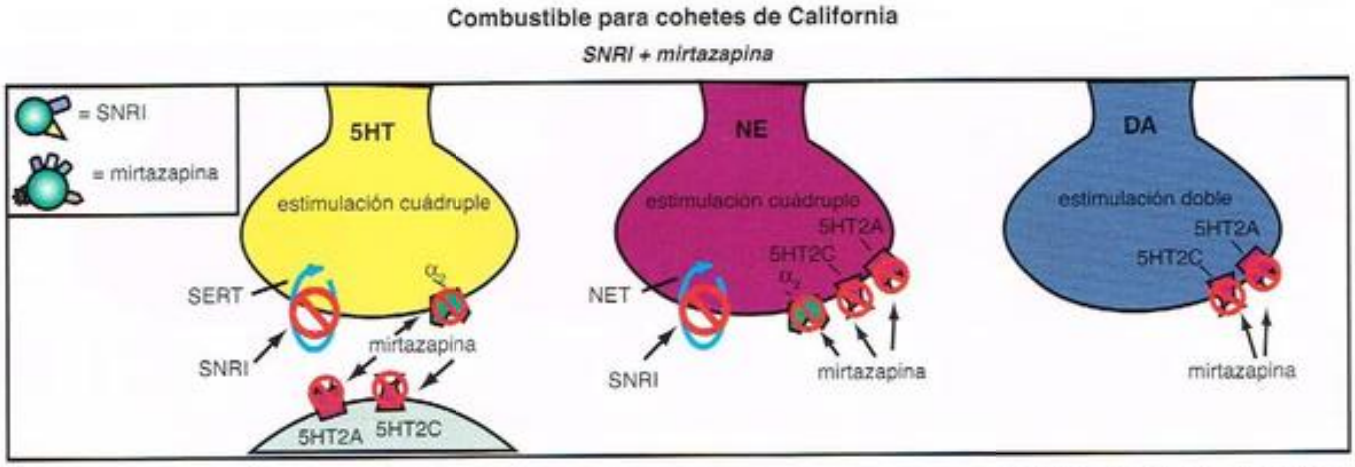



**Figura 7-87. Combinaciones heroicas, parte 2: combustible para cohetes de California.** Un inhibidor de la recaptación de serotonina–norepinefrina (SNRI) más mirtazapina es una combinación con un alto grado de sinergia teórica: bloqueo de recaptación de norepinefrina más bloqueo $\alpha_2$, recaptación de serotonina (5HT) más antagonismo $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ y así muchas acciones 5HT más acciones NE. Específicamente, la 5HT tiene una estimulación cuádruple (con bloqueo de recaptación, antagonismo $\alpha_2$, antagonismo $5HT_{2A}$ y antagonismo 5HT2C); la NE tiene una estimulación cuádruple (con bloqueo de recaptación, antagonismo $\alpha_2$, antagonismo $5HT_{2A}$ y antagonismo $5HT_{2C}$) y puede incluso haber una estimulación doble de dopamina (con antagonismo $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$).

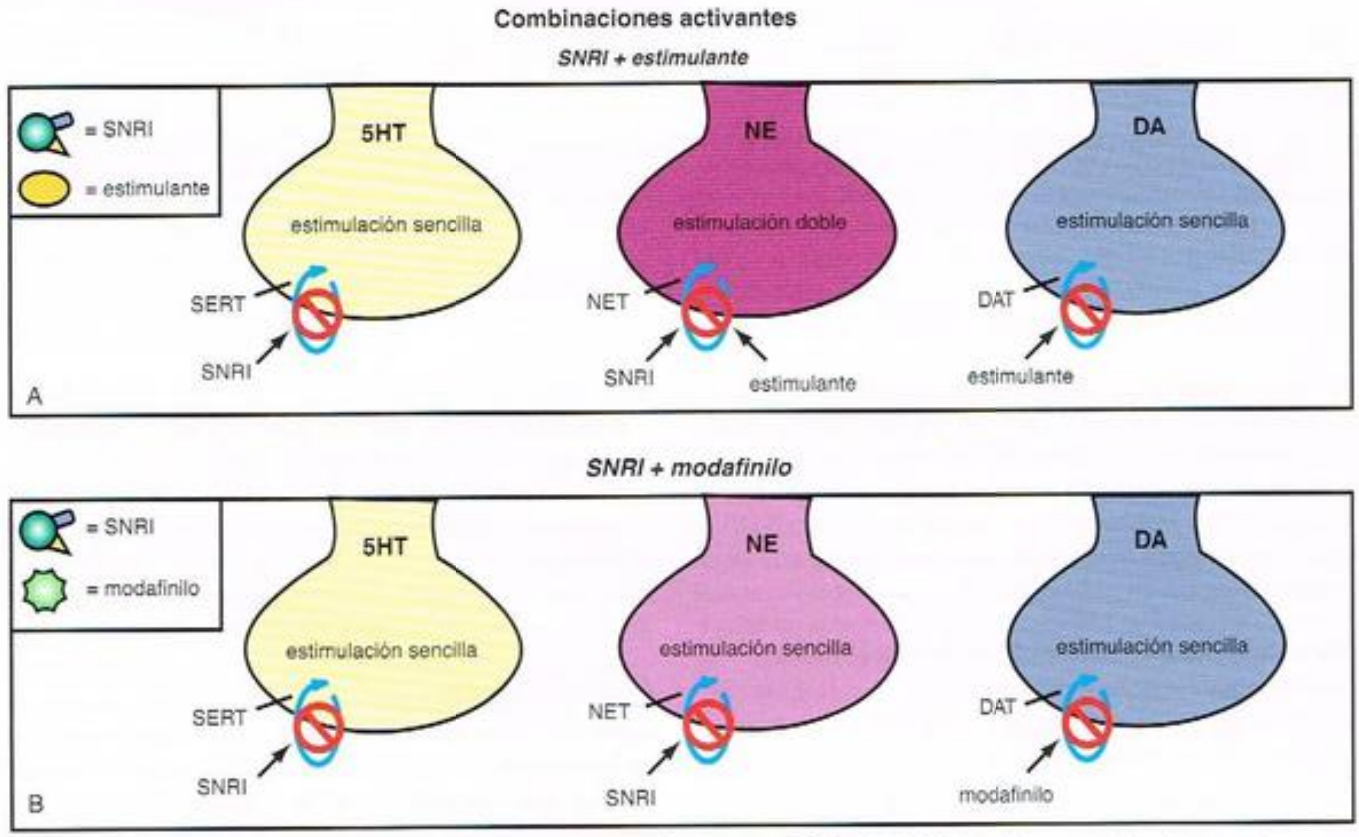



**Figura 7-88. Combinaciones heroicas, parte 3: SNRI más estimulante o modafinilo.** Un inhibidor de la recaptación de serotonina–norepinefrina (SNRI) más un estimulante significa que la serotonina (5HT) y dopamina (DA) tienen una estimulación sencilla y norepinefrina (NE), doble. Con un SNRI en combinación con modafinilo, serotonina (5HT) y norepinefrina (NE) tienen una estimulación sencilla producida por el SNRI mientras que la dopamina (DA) tiene una estimulación sencilla producida por el modafinilo.

cos como agente de refuerzo para SSRIs/SNRIs en depresión resistente a tratamiento.

## Futuros tratamientos para trastornos del humor

Tal como se menciona en el Capítulo 6 y queda ilustrado en la Figura 6-39B, hay una serie de agentes dirigidos a combatir el estrés y el eje HPA que están en ensayos clínicos, incluyendo antagonistas glucocorticoides, antagonistas CRF-1 (factor de liberación de corticotropina) y antagonistas vasopresina-1B.

Los *inhibidores triples de la recaptación* (TRIs) o los inhibidores de la recaptación de serotonina–norepinefrina–dopamina (SNDRIs) están en ensayos clínicos para confirmar si un mecanismo es positivo (es decir, SSRI) y si dos mecanismos son aún mejor (es decir, SNRI), y si entonces actuar sobre los tres mecanismos del sistema neurotransmisor trimonoaminérgico sería lo mejor en términos de eficacia. Varios inhibidores triples de la recaptación (por ej., amitifidina, GSK-372475, BMS-820836, tasofensina, PRC200-SS, SEP-225289 y otros) están en desarrollo clínico, algunos con propiedades farmacológicas adicionales (como LuAA24530 con propiedades antagonistas $5HT_{2C}$, $5HT_3$, $5HT_{2A}$ y $\alpha_{1A}$), todos distintos en cuanto a la cantidad de bloqueo de cada uno de los tres transportadores de monoamina SERT, NET y DAT. Parece que demasiada actividad dopaminérgica puede dar lugar a un fármaco de abuso y que un bloqueo DAT insuficiente significa que el agente es esencialmente un SNRI. Quizá el perfil deseable es una sólida inhibición del transportador de serotonina y una inhibición sustancial del transportador de norepinefrina, como los SNRIs conocidos, más una "guinda para el pastel" consistente en una inhibición del DAT del 10%-25%. Son necesarios más ensayos clínicos para aclarar si alguno de los "triples" representará un avance sobre los SSRIs o SNRIs en el tratamiento de la depresión.

### Agentes multimodales

Parece que la combinación de múltiples modos de acción monoaminérgica podría reforzar la eficacia de algunos pacientes con depresión. Esto puede incluir bloqueo de la recaptación (en SERT, DAT, NET) con acciones sobre los receptores de proteína G (por ej., $5HT_{1A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_7$, receptores $\alpha_2$) con acciones en los receptores de canal iónico (receptores $5HT_3$ y posiblemente receptores NMDA). Uno de esos agente ya expuesto es la vilazodona (combinación de acciones SERT más agonista parcial de $5HT_{1A}$) (Figura 7-24). Otro agente multimodal en su última fase de desarrollo clínico es la vortioxetina (LuAA21004) (Figura 7-89). La vortioxetina actúa a través de los tres modos con una combinación de cinco acciones farmacológicas: modo de bloqueo de recaptación (SERT), modo de receptor de proteína G (agonista parcial $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B/D}$, antagonista $5HT_7$) y modo de canal iónico ($5HT_3$ antagonista). En modelos animales, la vortioxetina aumenta la liberación de cinco neurotransmisores diferentes: no solo triple acción monoaminérgica sobre la liberación de 5HT, NE, y DA, sino también aumento en la liberación de acetilcolina e histamina. Las propiedades clínicas de la vortioxetina sugieren una eficacia antidepresiva sin disfunción sexual y las propiedades farmacológicas sugieren el potencial de efectos procognitivos, o refuerzo de la eficacia antidepresiva en comparación con agentes con menos modos de acción y efectos sobre menos neurotransmisores. Serán necesarios ensayos clínicos mantenidos para ver si la vortioxetina cumple su promesa teórica como antidepresivo.

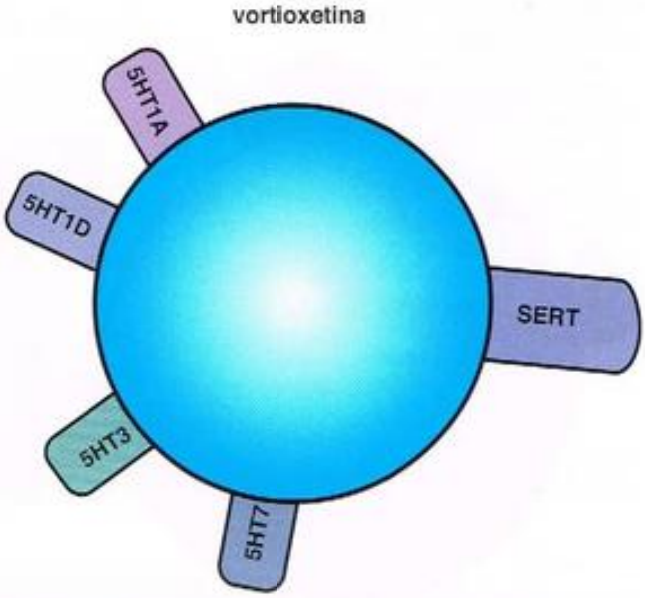



**Figura 7-89. Vortioxetina.** La vortioxetina es un antidepresivo actualmente en desarrollo. Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y también tiene acciones sobre varios receptores serotoninérgicos, incluyendo $5HT_{1A}$ (agonista parcial), $5HT_{1B/D}$ (agonista parcial), $5HT_3$ (antagonista) y $5HT_7$ (antagonista).

### Bloqueo NMDA

Uno de los desarrollos más interesantes en los últimos años ha sido la observación de que las perfusiones de dosis subanestésicas de quetamina pueden ejercer un efecto

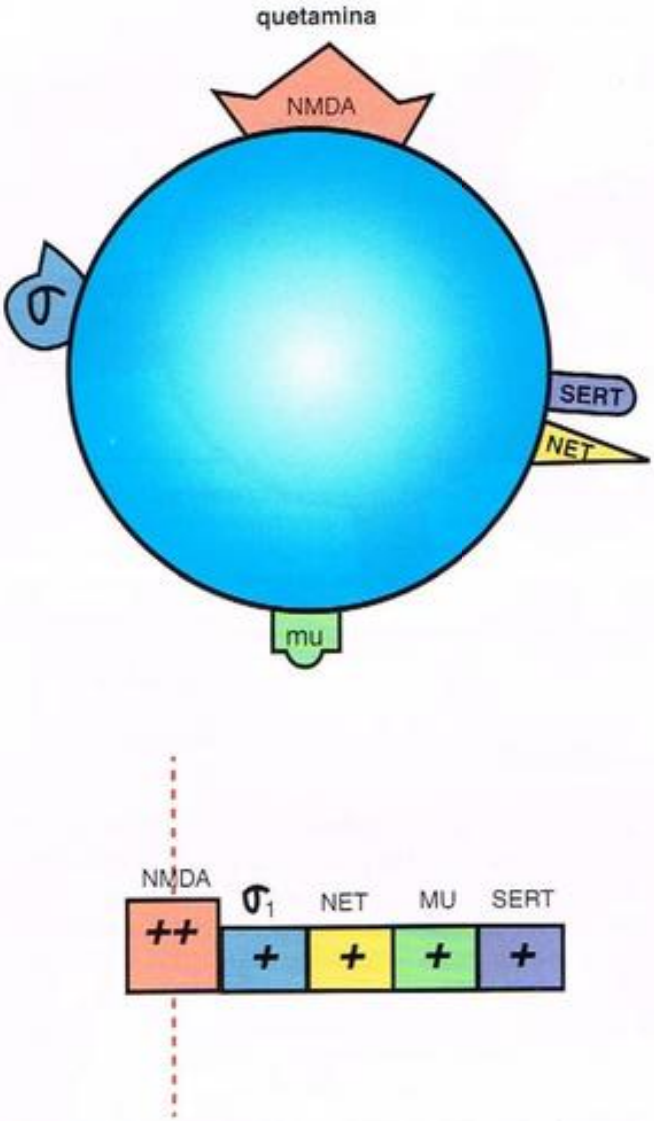



**Figura 7-90. Quetamina.** La quetamina se está estudiando por su potencial utilidad terapéutica en la depresión. La quetamina es un receptor antagonista NMDA (*N*-metil-D-aspartato), con débiles acciones adicionales sobre los receptores $\alpha_1$, el transportador de norepinefrina (NET), receptores μ-opiáides, y el transportador de serotonina (SERT).

antidepresivo inmediato en pacientes con depresión unipolar o bipolar resistente al tratamiento y pueden reducir inmediatamente los pensamientos suicidas. Desafortunadamente, los efectos no se mantienen más allá de unos pocos días, pero esto ha llevado a los investigadores a buscar un agente oral de tipo quetamina que pueda tener inicio de acción rápido y eficacia mantenida en pacientes resistentes al tratamiento.

La quetamina (Figura 7-90) actúa como un inhibidor del canal abierto en los receptores de glutamato NMDA (Figura 7-91) y causa liberación posterior de glutamato (Figura 7-92). Las acciones de quetamina en los receptores NMDA no son distintas de lo que se creía que ocurriría debido a anomalías del neurodesarrollo en la sinapsis NMDA en esquizofrenia (Figura 4-29B). Esto no es sorprendente, dado que la quetamina produce un síndrome parecido a la esquizofrenia en humanos. Cuando se administra en perfusión a dosis subanestésicas en el estudio de pacientes deprimidos, la quetamina no induce psicosis, pero se cree que produce liberación posterior de glutamato (Figura 7-92), lo cual estimula subtipos de receptores de glutamato AMPA y mGluR mientras los receptores NDMA quedan bloqueados por las acciones de quetamina. Una hipótesis para explicar por qué la quetamina tiene acciones antidepresivas propone que la estimulación de receptores AMPA primero activa la cascada de transducción de señal ERK/AKT (Figura 7-93A). Esto a continuación desencadena la vía mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos) (Figura 7-93A) y eso causa la expresión de proteínas sinápticas dando lugar a un aumento de la densidad de espinas dendríticas (Figura 7-93B), que puede ser observado poco después de la administración de quetamina en animales. En teoría, es este aumento de espinas dendríticas lo que causa el efecto antidepresivo de inicio rápido.

Así, los investigadores buscan otros agentes que liberen las posibilidades farmacológicas de la quetamina, desde el bloqueo de receptores NMDA, hasta la estimulación de AMPA y diversos receptores mGlu, pasando por la indución de la vía mTOR y un aumento en las espinas dendríticas. Un candidato para una "quetamina oral" que actúa sobre los receptores NMDA es la medicina para la tos dextrometorfano (Figura 7-94). La quetamina y el dextrometorfano comparten acciones no solo en los receptores NMDA, sino también en los receptores σ, receptores μ-opioides, SERT y NET, pero con diferentes afinidades (comparar Figuras 7-90 y 7-94). El dextrometorfano combinado con la quinidina (para evitar su metabolismo a dextrorfano, que no penetra en el cerebro efectivamente) está disponible en EE. UU. para tratar el humor inestable conocido como afecto pseudobulbar y teóricamente actuaría en otros trastornos de humor y del afecto –aunque son necesarios muchos más ensayos clínicos. Hay otros muchos agentes que actúan sobre los receptores NMDA como antidepresivos de tipo quetamina con potencial acción rápida; estos se encuentran en la primera fase de los ensayos clínicos.

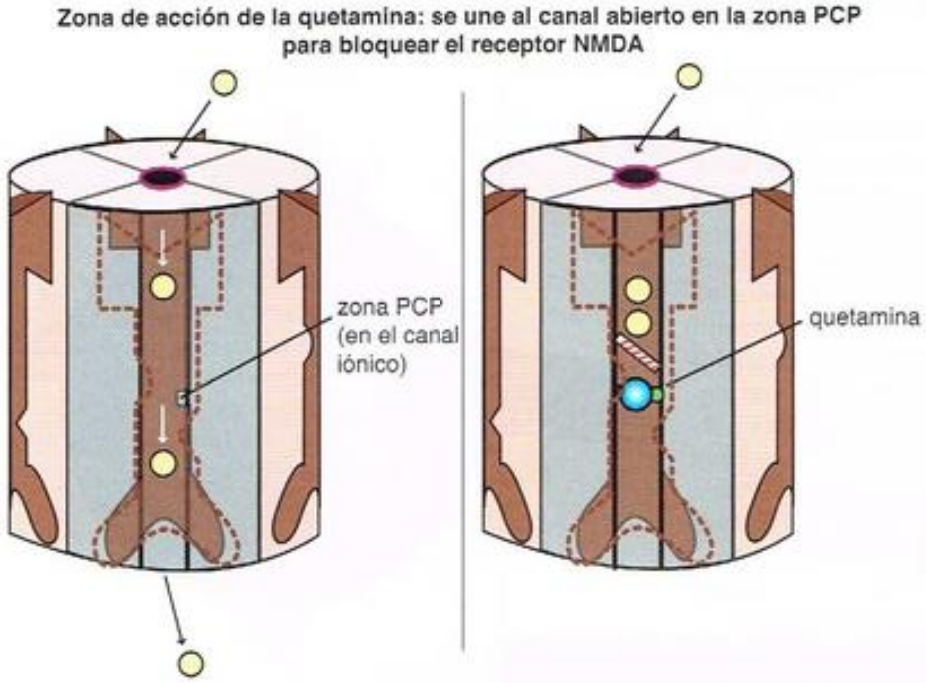



**Figura 7-91. Zona de acción de la quetamina.** La quetamina se une a la conformación del canal abierto del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Específicamente, se une a una zona dentro del canal de calcio de este receptor, que suele denominarse zona PCP porque también es ahí donde la fenciclidina (PCP) se une. El bloqueo de receptores NMDA puede impedir las acciones excitadoras del glutamato, lo cual sería un mecanismo terapéutico para el tratamiento de la depresión. En realidad, la quetamina ha demostrado efectos antidepresivos rápidos a corto plazo en modelos animales y en humanos.

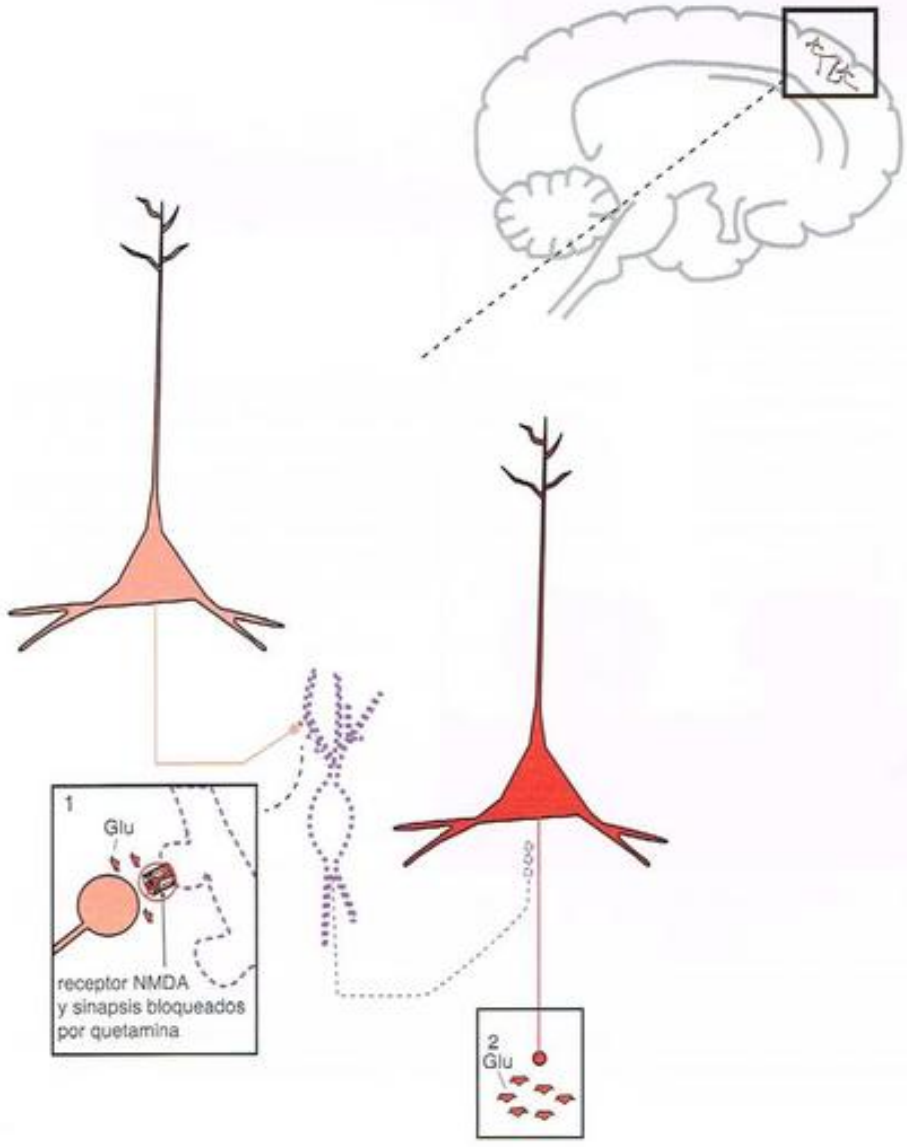



**Figura 7-92. Mecanismo de acción de la quetamina.** Aquí se muestran dos neuronas piramidales glutamatérgicas corticales y una interneurona GABAérgica. (1) Si un receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de la interneurona GABAérgica es bloqueado por la quetamina, se impiden las acciones excitadoras del glutamato (Glu) en esa zona. Así, la neurona GABA queda inactivada y no produce liberación GABA (indicado mediante el borde punteado de la neurona). (2) La unión GABA en la segunda neurona piramidal glutamatérgica cortical normalmente inhibe la liberación de glutamato; así, la ausencia de GABA ahí significa que la neurona está desinhibida y se aumenta la liberación de glutamato.

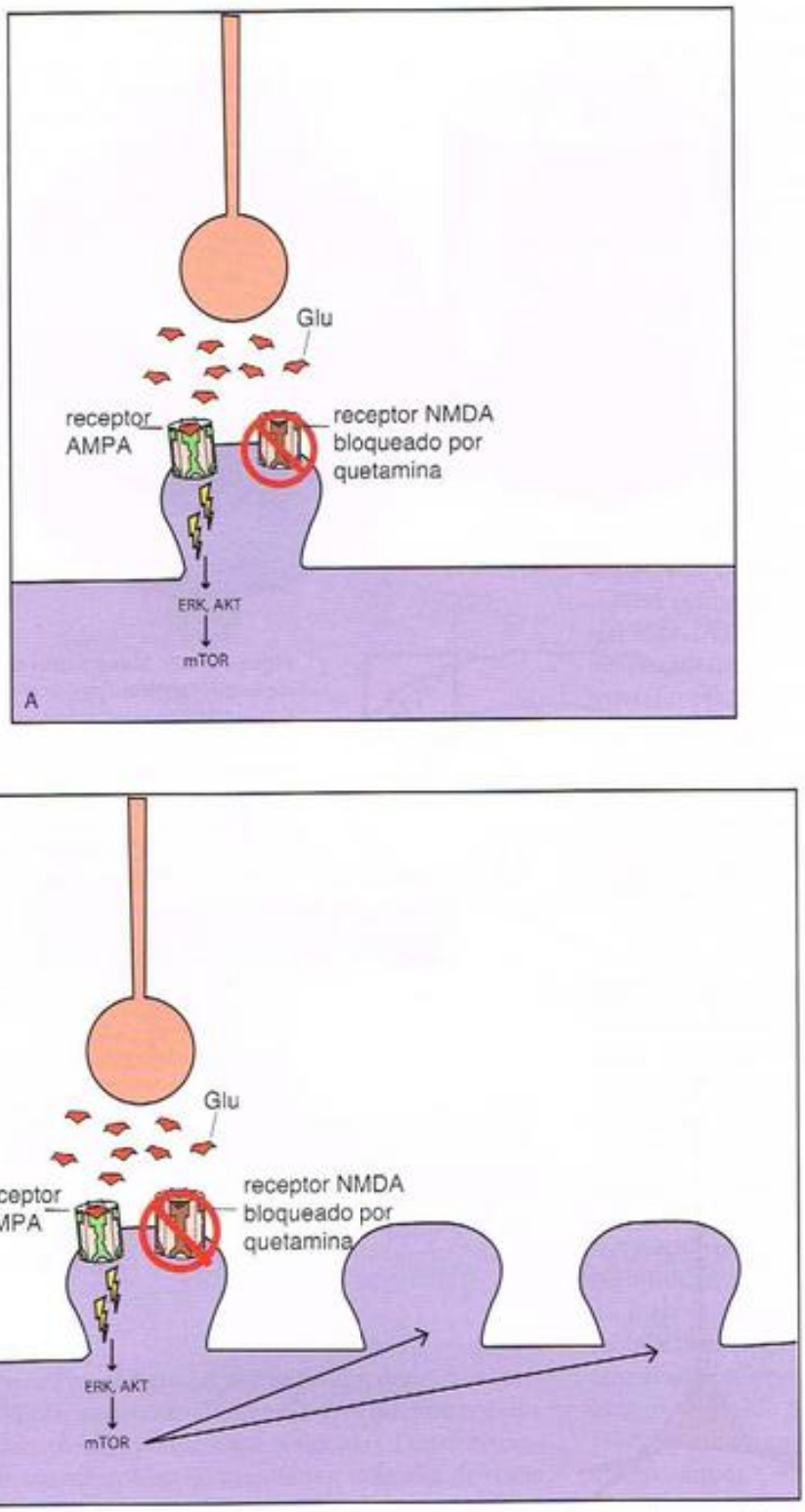



**Figura 7-93. Quetamina, receptores AMPA y mTOR.** La actividad glutamatérgica modula en gran medida la potenciación sináptica; esto se hace específicamente a través de receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico). La quetamina es un antagonista del receptor NMDA; sin embargo, sus rápidos efectos antidepresivo también pueden estar relacionados con efectos indirectos sobre la señalización del receptor AMPA y la vía del objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR). (A) Puede ser que el bloqueo del receptor NMDA dé lugar a una rápida activación de las vías de señalización AMPA y mTOR. (B) A su vez, esto daría lugar a una rápida potenciación sináptica mediada por AMPA. Los antidepresivos tradicionales también causan potenciación sináptica; sin embargo, lo hacen vía cambios posteriores en la señalización intracelular. Por tanto, esto puede explicar la diferencia en el inicio de la acción antidepresiva entre la quetamina y los antidepresivos tradicionales.

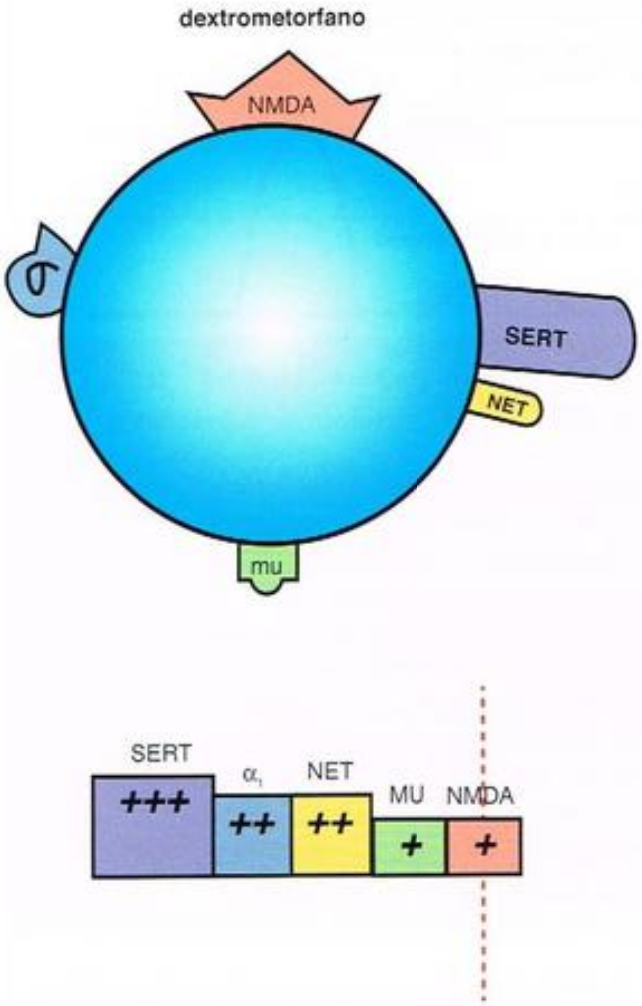



**Figura 7-94. Dextrometorfano.** El dextrometorfano es un débil antagonista receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), con una afinidad de unión más fuerte al transportador serotonina (SERT), receptores $\alpha_1$, y el transportador de norepinefrina (NET). También tiene cierta afinidad a receptores μ-opioides. El dextrometorfano está aprobado para tratar el afecto pseudobulbar (en combinación con la quinidina, que aumenta su biodisponibilidad) y puede tener también utilidad terapéutica en la depresión.

## Resumen

En este capítulo, comenzamos con una presentación general de la respuesta antidepresiva, remisión, recaída y síntomas residuales tras un tratamiento con antidepresivos. Se ha explicado y analizado la hipótesis principal empleada para explicar la depresión mayor en los últimos 40 años: la hipótesis monoaminérgica. También se han presentado los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos, incluyendo docenas de agentes individuales que funcionan a través de numerosos mecanismos de acción únicos. Se han descrito las acciones farmacológicas agudas de estos agentes sobre receptores y enzimas, así como la hipótesis principal –modulación de serotonina, dopamina y norepinefrina– que intenta explicar cómo funcionan en último término todos los antidepresivos actuales.

Los agentes antidepresivos específicos que ahora el lector debería comprender son los SSRIs, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los SNRI, o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, los IRND, o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, los SNRI, o inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, los antagonistas $\alpha_2$, los IRAS o, inhibidores de la recaptación/antagonistas de serotonina, los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos melatoninérgicos/monoaminérgicos. También hemos explicado numerosas terapias con refuerzo de antidepresivos: antipsicóticos atípicos, L-metilfolato, SAMe, tiroide, litio, agonistas parciales $5HT_{1A}$, neuroestimulación, psicoterapia, estimulantes, y la combinación de dos antidepresivos. Hemos aportado algunas pautas sobre cómo seleccionar y combinar antidepresivos siguiendo un algoritmo basado en los síntomas para pacientes que no remiten con su primer antidepresivo. Hemos ilustrado algunas opciones para combinar fármacos para tratar a estos pacientes y hemos echado un vistazo al futuro mencionando distintos antidepresivos novedosos que se perfilan en el horizonte.

Capítulo

# 8 Estabilizadores del humor


**Definición de estabilizador del humor: una etiqueta inestable** 370

**Litio, el estabilizador del humor clásico** 371

**Anticonvulsivos como estabilizadores del humor** 373

Anticonvulsivos con eficacia demostrada en el trastorno bipolar 373

Anticonvulsivos con eficacia incierta o dudosa en el trastorno bipolar 377

**Antipsicóticos atípicos como estabilizadores del humor: no solo para la manía psicótica** 380

**Otros agentes empleados en el trastorno bipolar** 381

Benzodiacepinas 381

Modafinilo y armodafinilo 381

Hormonas y productos naturales 381

**Antidepresivos: ¿te hacen bipolar?** 382

**Estabilizadores del humor en la práctica clínica** 382

¿Cómo elegimos un estabilizador del humor? 382

Tratamientos de primera línea en el trastorno bipolar 383

Las combinaciones de estabilizadores del humor son el estándar para el tratamiento del trastorno bipolar 383

Trastorno bipolar en la mujer 385

Niños, trastorno bipolar y estabilizadores del humor 386

**Futuros estabilizadores del humor** 386

**Resumen** 387


En este capítulo, definimos los estabilizadores del humor y revisamos los diversos mecanismos de acción farmacológica propuestos para los estabilizadores del humor. Además, se expondrán conceptos útiles acerca de cuál es la mejor forma de usar estos fármacos en la práctica clínica, incluyendo estrategias a tener en cuenta si los tratamientos iniciales fallan y cómo combinar racionalmente un estabilizador del humor con otro fármaco. El tratamiento con estabilizadores del humor se desarrolla a un nivel conceptual en este capítulo, no a nivel pragmático. El lector debería consultar los manuales de farmacología habituales (como el texto compañero *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*) para detalles referentes a dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y otros asuntos relevantes a la hora de prescribir estos fármacos en la práctica clínica.

## Definición de un estabilizador del humor: una etiqueta inestable

"No existe eso que se denomina estabilizador del humor" – FDA
"Larga vida a los estabilizadores del humor" – prescriptores

¿Qué es un estabilizador del humor? Originalmente, un estabilizador del humor era un fármaco que trataba la manía y prevenía su recurrencia, "estabilizando" así el polo maniaco del trastorno bipolar. Más recientemente, el concepto de estabilizador del humor ha sido definido de una manera más amplia, desde "algo que actúa como el litio" hasta "un anticonvulsivo empleado en el tratamiento del trastorno bipolar" o "un antipsicótico atípico usado en el tratamiento del trastorno bipolar", con la consideración de los antidepresivos como "desestabilizadores del humor". Con toda esta competición de definiciones diferentes y la explosión del número de fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar, el término *estabilizador del humor* se ha vuelto tan confuso que las autoridades y algunos expertos ahora sugieren que sería más adecuado usar otro término para los agentes que se emplean en el tratamiento del trastorno bipolar.

Más que usar el término *estabilizadores del humor*, algunos autores argumentarían que lo que existen son fármacos que tratan alguna o las cuatro fases diferentes de la enfermedad (Figuras 8-1 y 8-2). Así, un fármaco puede estar principalmente "orientado al polo maniaco" y "tratar desde arriba" para reducir los síntomas de la manía y/o "estabilizar desde arriba" para prevenir recaídas y recurrencias de manía (Figura 8-1). Por otro lado, hay fármacos que están predominantemente "orientados al polo

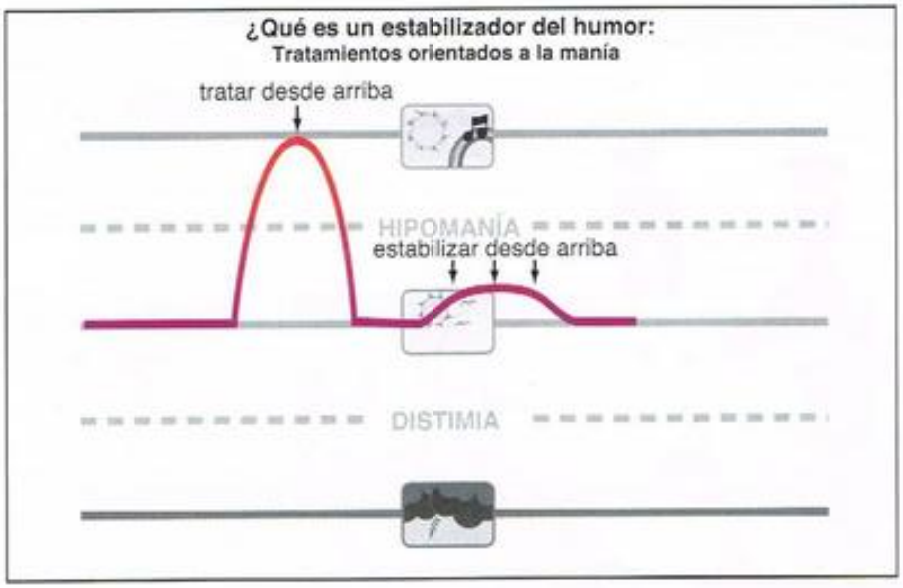



**Figura 8-1. Tratamientos orientados a la manía.** Aunque el "estabilizador del humor" ideal trataría tanto la manía como la depresión bipolar, a la vez que prevendría los episodios de cada polo, en realidad no hay todavía suficiente evidencia en la actualidad que sugiera que ningún agente alcance todos estos objetivos de forma consistente. En vez de eso, lo que encontramos son diferentes agentes que pueden ser eficaces para diferentes fases del trastorno bipolar. Como se muestra aquí, algunos agentes parecen estar orientados al polo maniaco siendo así capaces de "tratar desde arriba" y/o "estabilizar desde arriba" –en otras palabras, reducen y/o previenen síntomas de la manía.

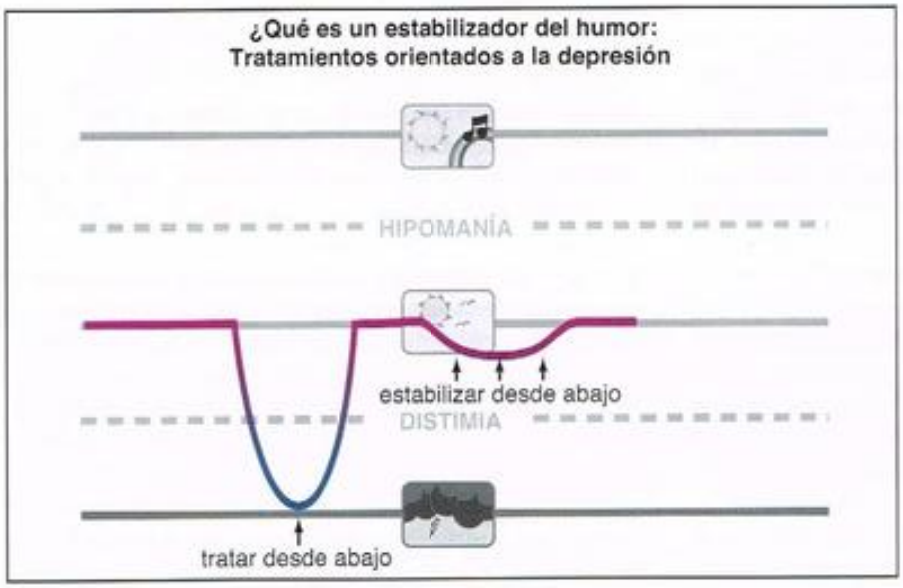



**Figura 8-2. Tratamientos orientados a la depresión.** Aunque el "estabilizador del humor" ideal trataría tanto la manía como la depresión bipolar a la vez que prevendría los episodios de cada polo, como se menciona en la ilustración anterior, en realidad no hay todavía suficiente evidencia en la actualidad que sugiera que ningún agente alcance todos estos objetivos de forma consistente. En vez de eso, lo que encontramos son diferentes agentes que pueden ser eficaces para diferentes fases del trastorno bipolar. Como se muestra aquí, algunos agentes parecen estar orientados al polo depresivo, siendo así capaces de "tratar desde abajo" y/o "estabilizar desde abajo" –en otras palabras, reducen y/o previenen síntomas de la depresión bipolar.

depresivo" para "tratar desde abajo" los síntomas de la depresión bipolar y/o "estabilizar desde abajo" para prevenir recaídas y recurrencias de depresión (Figura 8-2). No todos los fármacos que han demostrado funcionar en el trastorno bipolar tienen las cuatro acciones terapéuticas. En este capítulo se exponen fármacos que tienen una o más de estas acciones en el trastorno bipolar; por razones históricas y para simplificar, se denominará a estos agentes "estabilizadores del humor".

## Litio, el estabilizador del humor clásico

El trastorno bipolar ha sido tratado clásicamente con litio durante más de 50 años. El litio es un ión cuyo mecanismo de acción no está claro. Son candidatos para su mecanismo de acción diversos sitios de transducción de señal localizados más allá de los receptores de los neurotransmisores (Figura 8-3). Esto incluye segundos mensajeros, como el sistema del fosfatidil inositol, donde

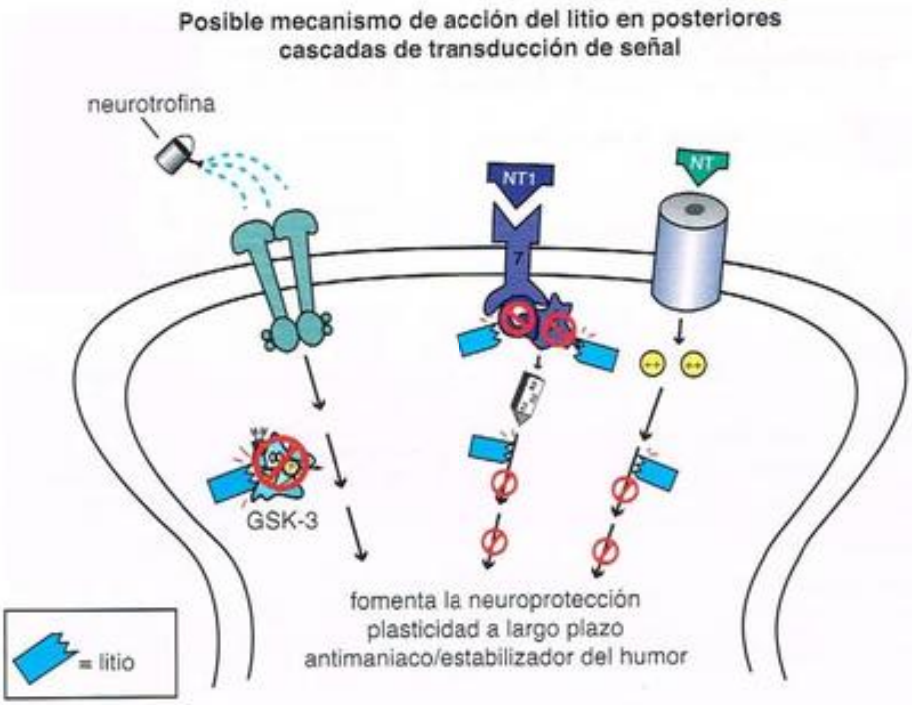



**Figura 8-3. Mecanismo de acción del litio.** Aunque el litio es el tratamiento más antiguo para el trastorno bipolar, su mecanismo de acción todavía no se comprende bien del todo. Se contemplan varios mecanismos de acción posibles que se muestran aquí. El litio puede actuar afectando a señales de transducción, quizá a través de la inhibición de enzimas de segundos mensajeros como la inositol monofosfatasa (derecha), modulando las proteínas G (centro) o mediante la interacción en varios sitios en las posteriores cascadas de transducción de señal (izquierda).

el litio inhibe a la enzima inositol monofosfatasa; modulación de las proteínas G; y, más recientemente, regulación de la expresión de genes que codifican factores de crecimiento e intervienen en los procesos de plasticidad neuronal, incluyendo la interacción con cascadas de transducción mediante la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y la proteína quinasa C (ilustrado en la Figura 8-3.

Sin embargo, el litio funciona, está probada su efectividad en episodios maniacos y en la prevención de recurrencias, especialmente para episodios maniacos y quizá, en menor medida, para episodios depresivos. El empleo del litio está bien establecido para la prevención del suicidio en pacientes con trastornos del humor. También se usa en el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar como agente de refuerzo de los antidepresivos para la depresión unipolar, como se explica en el Capítulo 7, pero no está formalmente aprobado para estos usos. Diversos factores han llevado a un desafortunado declive en el uso de litio en los últimos años, incluyendo la introducción de numerosas opciones de tratamiento en el arsenal terapéutico para el trastorno bipolar, los efectos secundarios del litio y la carga de seguimiento que conlleva la prescripción del litio. El uso moderno del litio a manos de expertos parte de un uso clásico como monoterapia a altas dosis para manía eufórica, siendo hoy utilizado como un elemento más dentro de una cartera de tratamientos, y que suele permitir su administración una vez al día y a dosis menores cuando se combina con otros estabilizadores del humor. El litio tiene igual o mejor eficacia en el trastorno bipolar que el valproato para episodios maniacos, depresivos o mixtos, aunque el valproato suele ser prescrito más frecuentemente. Los anticonvulsivos que incluyen valproato han sido controvertidamente, y de manera no del todo convincente, relacionados con conducta suicida, mientras el litio en realidad reduce el suicidio en pacientes con trastorno bipolar. De hecho, algunos interesantes estudios desde Austria hasta Texas, pasando por Japón, sugieren que cuanto más litio se moviliza por la lluvia de las rocas y el terreno, que después queda disuelto en el agua potable, menor es la tasa de suicidio en la población general también. Otro empleo potencial del litio surge de la noción de que la inhibición de GSK-3 por el litio podría teóricamente inhibir la fosforilación de proteínas tau ($\tau$) y así ralentizar la formación de placas y ovillos en la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios han sugerido que el litio puede prevenir la progresión desde deficiencia cognitiva leve hasta la enfermedad de Alzheimer y reducir los niveles de $\tau$ fosforilado, especialmente si se administra durante un largo periodo de tiempo (> 1 año), incluso a bajas dosis. Esto aún resulta controvertido y necesita replicación en estudios mayores, pero ciertamente es un interesante desarrollo a seguir.

Los efectos adversos del litio son bien conocidos e incluyen síntomas gastrointestinales, como dispepsia, nauseas, vómitos y diarrea, así como aumento de peso, caída del cabello, acné, temblor, sedación, reducción de la función cognitiva y descoordinación. Hay ade-

más efectos adversos a largo plazo sobre el tiroides y el riñón. El litio tiene un estrecho marco terapéutico, y requiere monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco. El tratamiento moderno suele conllevar una dosificación en el extremo más bajo del marco terapéutico y la combinación de litio con otros estabilizadores del humor.

## Anticonvulsivos como estabilizadores del humor

Basándose en la teoría de que la manía puede "encender" más episodios de manía, se estableció un paralelismo lógico con los trastornos comiciales, ya que las crisis convulsivas pueden precipitar o despertar más crisis. De esta manera, se emplean varios anticonvulsivantes en el trastorno bipolar, algunos con mejor eficacia que otros (Tabla 8-1). Desde que los primeros ensayos con anticonvulsivantes, a saber carbamacepina y ácido valproico, probaron su efectividad en el tratamiento de la fase maniaca del trastorno bipolar, se ha sospechado que cualquier anticonvulsivante podría ser un estabilizador del humor, especialmente para la manía. Sin embargo, esto no ha sido probado. Más adelante se describen diversos anticonvulsivantes, incluyendo no solo aquellos que tienen eficacia probada en diferentes fases del trastorno bipolar sino también aquellos de dudosa eficacia (Tabla 8-1).

## Anticonvulsivos con eficacia demostrada en el trastorno bipolar

### Ácido valproico

Como es el caso de todos los anticonvulsivantes, el mecanismo exacto de acción del ácido valproico (también valproato sódico o valproato) es incierto; sin embargo, casi se conoce aún menos acerca del mecanismo de acción del valproato que del de muchos otros anticonvulsivantes. Aquí se expondrán varias hipótesis que se resumen en las Figuras 8-4 a 8-7. Al menos existen tres posibilidades para explicar cómo actúa el ácido valproico: inhibiendo canales de sodio sensibles a voltaje (Figura 8-5), potenciando las acciones del neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA) (Figura 8-6) y regulando cascadas de transducción de señal (Figura 8-7). No se sabe si estas acciones explican el efecto estabilizador del humor, las acciones anticonvulsivantes, las acciones antimigrañas o los efectos adversos del ácido valproico. Obviamente, esta simple molécula tiene múltiples y complejos efectos clínicos; las investigaciones actuales están dirigidas a determinar cuáles de las distintas posibilidades explican el efecto estabilizador del ácido valproico, de esta manera se podrían desarrollar nuevos agentes con mayor eficacia y menos efectos adversos actuando sobre los mecanismos farmacológicos específicos para el trastorno bipolar.

Otra hipótesis para explicar el efecto antimaniaco estabilizador del humor es la posibilidad de que el valproa-

**Tabla 8-1** Anticonvulsivos estabilizadores del humor

| Agente | Supuestas acciones clínicas | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Epilepsia | Orientado a manía | | Orientado a depresión | |
| | | Tratar desde arriba | Estabilizar desde arriba | Tratar desde abajo | estabilizar desde abajo |
| Valproato | ++++ | ++++ | ++ | + | +/- |
| Carbamacepina | ++++ | ++++ | ++ | + | +/- |
| Lamotrigina | ++++ | +/- | ++++ | +++ | ++++ |
| Oxcarbacepina/ licarbacepina | ++++ | ++ | + | +/- | +/- |
| Riluzol | + | + | +/- | | |
| Topiramato | ++++ | +/- | +/- | | |
| Zonisamida | ++++ | +/- | +/- | | |
| Gabapentina | ++++ | +/- | +/- | | |
| Pregabalina | ++++ | +/- | +/- | | |
| Levetiracetam | ++++ | +/- | +/- | | |

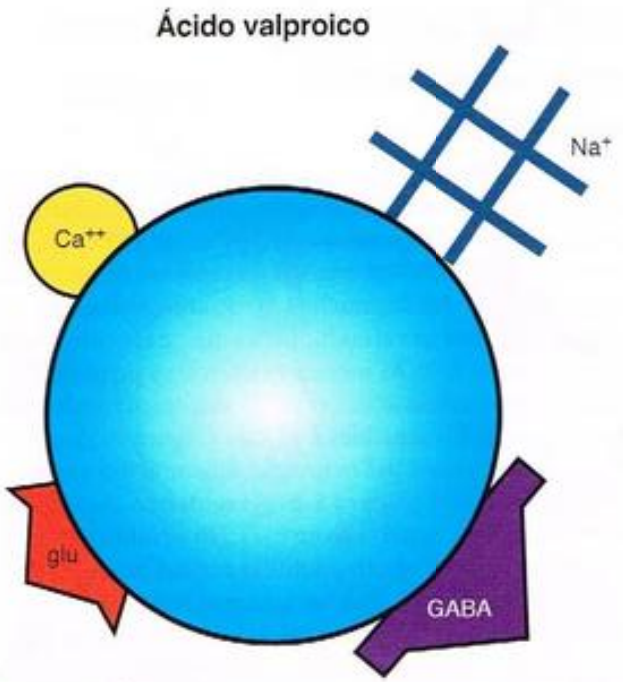



**Figura 8-4. Ácido valproico.** Aquí se muestra un icono de las acciones farmacológicas del ácido valproico, un anticonvulsivante empleado en el tratamiento del trastorno bipolar. El ácido valproico (también valproato) puede actuar interfiriendo con los canales de sodio sensibles a voltaje, potenciando las acciones inhibidoras del ácido aminobutírico (GABA) y regulando las cascadas de transducción de señal, aunque no está claro cuáles de estas acciones pueden estar relacionadas con la estabilización del ánimo. El valproato puede también interactuar con otros canales iónicos, como con los canales iónicos de calcio sensibles a voltaje, y también bloquea indirectamente las acciones del glutamato.

to actúe disminuyendo el exceso de neurotransmisión mediante la disminución del flujo de iones a través de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) (Figura 8-5). Los VSSCs se exponen en el capítulo 3 y se ilustran en las Figuras 3-19 a 3-21. No se ha podido determinar un *locus* molecular específico para el valproato, pero es posible que el valproato pueda cambiar la sensibilidad de los canales de sodio alterando la fosforilación de los VSSCs uniéndose directamente al VSSC, a sus unidades de regulación o mediante la inhibición de enzimas fosforilantes (Figura 8-5). Si pasa menos sodio al interior de la neurona, se produce una disminución de liberación de glutamato, y por tanto a una menor neurotransmisión excitadora, pero esto sólo en teoría. Puede haber efectos adicionales del valproato sobre otros canales iónicos sensibles a voltaje, pero estas acciones apenas han sido caracterizadas y pueden estar relacionadas tanto con efectos adversos como con efectos terapéuticos.

Otra idea es que el valproato potencia las acciones del GABA, tanto incrementando su liberación, como disminuyendo su recaptación o ralentizando su inactivación metabólica (Figura 8-6). Todavía se desconoce el lugar de acción en el que el valproato causa la potenciación del GABA, pero hay evidencias de que los efectos del valproato sobre las cascadas de segundo mensajero en última instancia resultan en una mayor actividad del GABA y, por tanto, en mayor neurotransmisión inhibitoria, lo que posiblemente se relaciona con su acción antimaniaca.

Por último, en los últimos años se ha descrito un importante número de acciones sobre las cascadas de transducción de señal (Figura 8-7). Como el litio, el valproato es un posible inhibidor de la GSK-3, pero además puede actuar sobre otros lugares de las cascadas metabólicas: desde el bloqueo de la fosfoquinasa C (PKC) y el sustrato de quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), a la activación de varias señales que promueven acciones de neuroprotección y plasticidad a largo plazo, como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK quinasa), el gen de la proteína citoprotectora del linfoma/leucemia de células B-2 (BCL2), el GAP43, y otros (Figura 8-7). Los efectos de estas cascadas de transducción de señal se están aclarando hoy día, y todavía no se sabe cuáles de estos posibles efectos del valproato podrían ser relevantes en las acciones de estabilización del ánimo.

La efectividad del valproato en la fase aguda maniaca del trastorno bipolar está probada. Además, es habitualmente usado a largo plazo para prevenir la recurrencia de la manía, aunque sus efectos profilácticos no han sido adecuadamente establecidos. Las acciones antidepresivas del valproato no han sido bien establecidas ni han sido convincentemente demostradas las acciones estabilizadoras contra episodios depresivos recurrentes. Algunos expertos creen que el ácido valproico es más efectivo que el litio para los casos de ciclación rápida y para los episodios mixtos de manía. En realidad, tales episodios son muy difíciles de tratar y las combinaciones de dos o más estabilizadores del humor, incluyendo litio más valproato, son empleadas habitualmente. Como se mencionó para el litio, el valproato puede usarse también una vez al día en dosis cercanas al límite inferior del rango terapéutico, en combinación con otros estabilizadores del humor, para incrementar la tolerabilidad y el cumplimiento. Por razones de eficacia, sería conveniente aumentar la dosis, pero ningún fármaco actúa cuando el paciente se niega a tomarlo, y el ácido valproico tiene a menudo efectos secundarios inaceptables como alopecia, aumento de peso y sedación. Algunos de estos inconvenientes pueden ser evitados si se disminuye la dosis, pero esto generalmente conlleva una disminución de la eficacia; por lo que, cuando el valproato es administrado a dosis bajas, puede que sea necesario combinarlo con otro estabilizador del humor. Otros efectos adversos están relacionados con la exposición crónica más que con la dosis administrada y estos no pueden ser evitados con la reducción de la dosis. Estos incluyen advertencias hepáticas y pancreáticas, to-

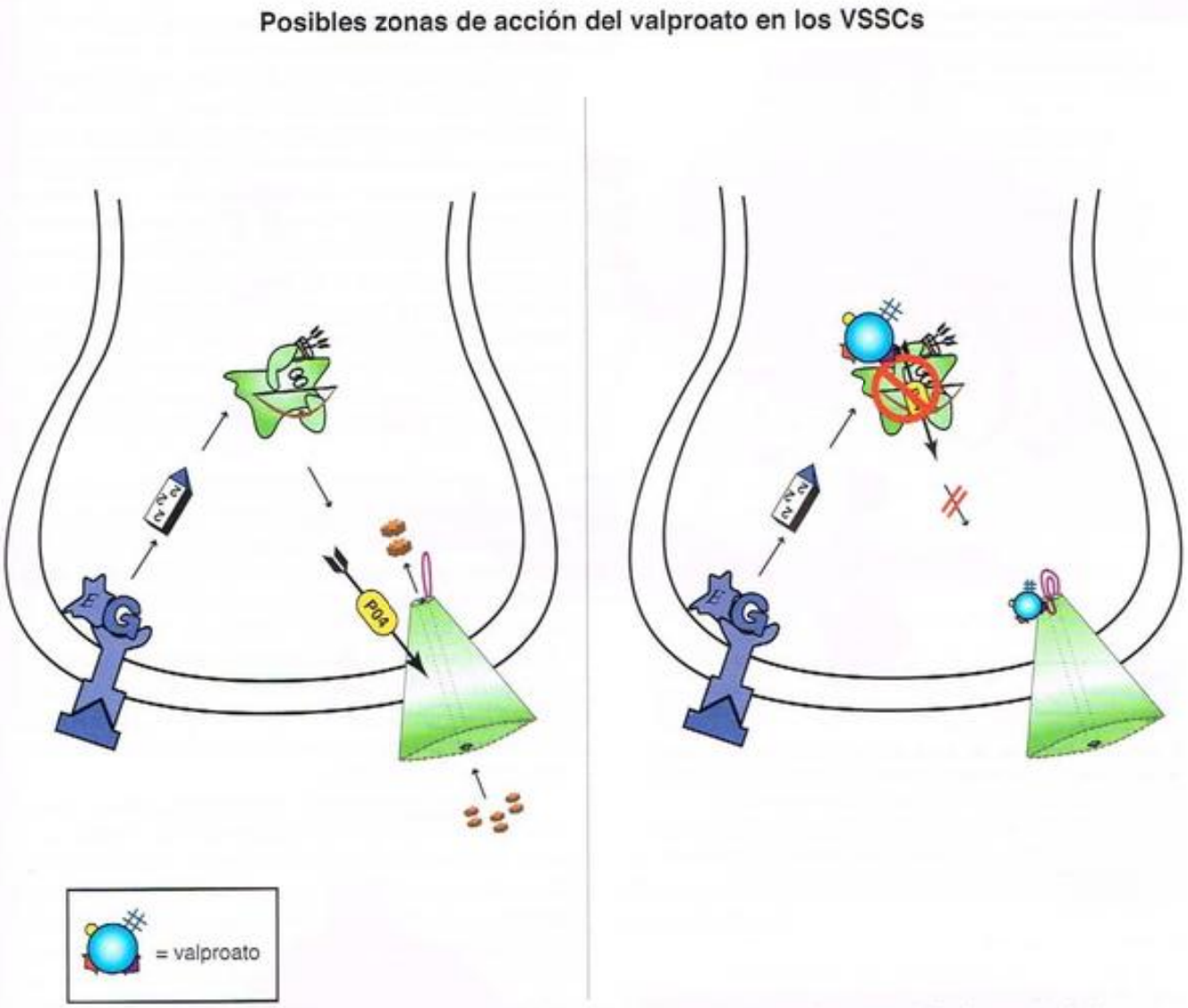



**Figura 8-5. Posibles zonas de acción del valproato en los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs).** El valproato puede ejercer efectos antimaniacos cambiando la sensibilidad de los VSSCs, quizá uniéndose directamente a subunidades del canal o inhibiendo las enzimas fosforilantes que regulan la sensibilidad de estos canales iónicos. La inhibición de los VSSCs daría lugar a una reducción del influjo de sodio y, esto a su vez, a la reducción de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica, lo que es un posible mecanismo eficaz para la manía.

xicidad fetal como defectos del tubo neural, aumento de peso y complicaciones metabólicas y posible riesgo de amenorrea y ovarios poliquísticos en mujeres en edad fértil. En este grupo de mujeres se asocia al tratamiento con ácido valproico un síndrome caracterizado por trastornos de la menstruación, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina.

### Carbamacepina

La carbamazepina (Figura 8-8) en realidad fue el primer anticonvulsivante en mostrarse efectivo en la fase maniaca del trastorno bipolar, pero no recibió la aprobación de la FDA hasta una reciente formulación de liberación controlada y administración en dosis única diaria. Aunque tanto el ácido valproico como la carbamacepina actúan sobre la fase maniaca del trastorno bipolar (Tabla 8-1), parece que tienen mecanismos de acción diferentes y también diferentes perfiles de efectos secundarios. Se cree que la carbamacepina actúa bloqueando canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) (Figura 8-8) en una zona en el interior del propio canal que se conoce como subunidad alfa de los VSSCs (Figura 8-9). Los VSSCs han sido expuestos en el Capítulo 3 e ilustrados en las Figuras 3-19 a 3-21. La acción hipotética de la carbamacepina sobre la subunidad alfa de los VSSCs es diferente de la acción del valproato sobre estos canales de sodio (Figura 8-9), pero compartida

**Posibles zonas de acción del valproato sobre el GABA**

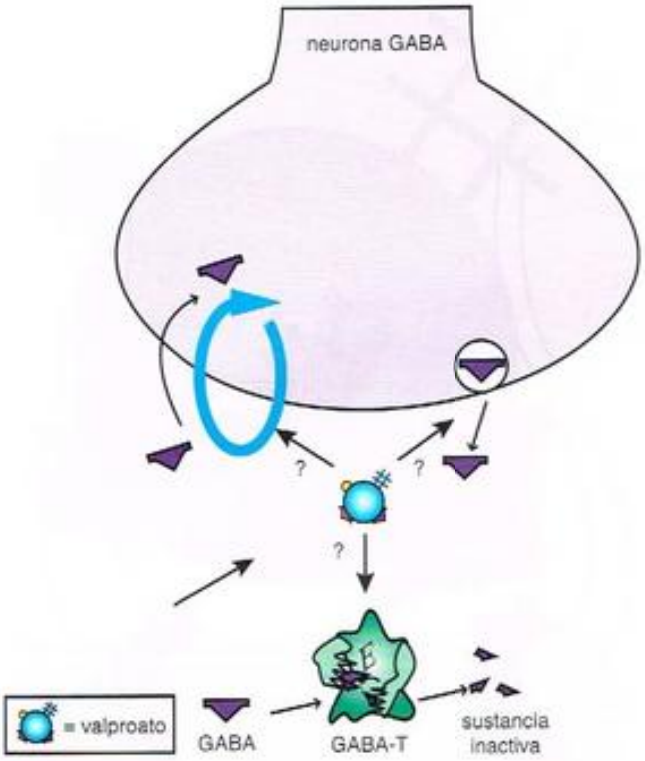



**Figura 8-6. Posibles zonas de acción del valproato sobre el ácido gamma aminobutírico (GABA).** Los efectos antimaniacos del valproato pueden ser debidos a la potenciación de la neurotransmisión gabaérgica, quizá mediante la inhibición de la recaptación de GABA, potenciando su liberación o interfiriendo en el metabolismo del GABA a través de la GABA-T (GABA transaminasa).

con los anticonvulsivantes oxcarbacepina y eslicarbacepina, el metabolito activo de la oxcarbacepina.

Aunque tanto la carbamacepina como el valproato son anticonvulsivantes y son empleados para tratar la manía desde arriba, hay muchas diferencias entre estos dos agentes. Por ejemplo, el valproato tiene efectividad probada en la migraña, mientras que la carbamazepina tiene efectividad probada en el dolor neuropático. Además, la carbamazepina tiene un perfil de efectos secundarios diferente al del valproato, como efectos supresores sobre la médula ósea, lo que requiere la monitorización de recuentos sanguíneos, y una notable inducción de la enzima 3A4 del citocromo P450. La carbamazepina es sedante y puede causar toxicidad fetal, provocando defectos en el tubo neural.

## Lamotrigina

La lamotrigina (Figura 8-10) está aprobada como estabilizador del humor para la prevención de recurrencias tanto de manía como de depresión. Son varias las curiosidades acerca de la lamotrigina como estabilizador del humor. Primero, la FDA no ha aprobado su uso en depresión bipolar, aunque la mayoría de los expertos cree que la lamotrigina es útil para esta indicación. De hecho, dada la creciente preocupación por el hecho de que los antidepresivos podrían inducir manía, causar inestabilidad del ánimo e incrementar el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar, la lamotrigina ha reemplazado extensamente a los antidepresivos y se ha posicionado como tratamiento de primera línea para la depresión bipolar. En este sentido, la lamotrigina ha transformado el tratamiento de esta complicada fase del trastorno bipolar al ser uno de los pocos agentes que parecen ser efectivos para la depresión bipolar, según los resultados obtenidos en la práctica clínica más que a partir de evidencia derivada de ensayos clínicos.

Un segundo aspecto interesante acerca de la lamotrigina, es que aunque tiene algunos mecanismos de acción que se solapan con los de la carbamacepina, concretamente la unión a la conformación de canal abierto de los VSSCs (Tabla 8-9 y Figura 8-11), no está aprobada para la manía bipolar. Quizá sus acciones en los VSSCs no son lo suficientemente potentes, o quizá el largo periodo de ajuste requerido para iniciar el tratamiento hace que sea difícil que muestre alguna efectividad en la manía, que generalmente requiere fármacos que actúen rápidamente.

Un tercer aspecto de la lamotrigina, que es inusual para un antidepresivo estabilizador del humor, es su perfil de tolerabilidad. La lamotrigina es generalmente bien tolerada a diferencia de otros anticonvulsivantes, excepto por su propensión a causar *rash* cutáneo, incluyendo (infrecuentemente) el síndrome de Stevens-Johnson (necrólisis epidérmica tóxica), que conlleva un considerable riesgo vital. El *rash* cutáneo causado por la lamotrigina puede ser minimizado con un ajuste muy lento del fármaco durante el inicio de la terapia, evitando o manejando las posibles interacciones farmacológicas, como con el valproato, que eleva los niveles de lamotrigina, y sabiendo cómo identificar y manejar este grave *rash* cutáneo; esto incluye el ser capaz de distinguirlo de otros tipos de *rash* benigno (ver el apartado de la lamotrigina en *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*).

Finalmente, la lamotrigina parece tener una propiedad única en su mecanismo de acción (Figura 8-11). Se trata de su capacidad para disminuir la liberación del neurotransmisor excitador glutamato. No está claro si esta acción es consecuencia del bloqueo de la activación de los VSSCs (Figura 8-11) o si es una acción sináptica adicional. La reducción de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica, especialmente si esta es excesiva en la depresión bipolar, puede ser una acción única de la lamotrigina y podría explicar por qué tiene un perfil clínico

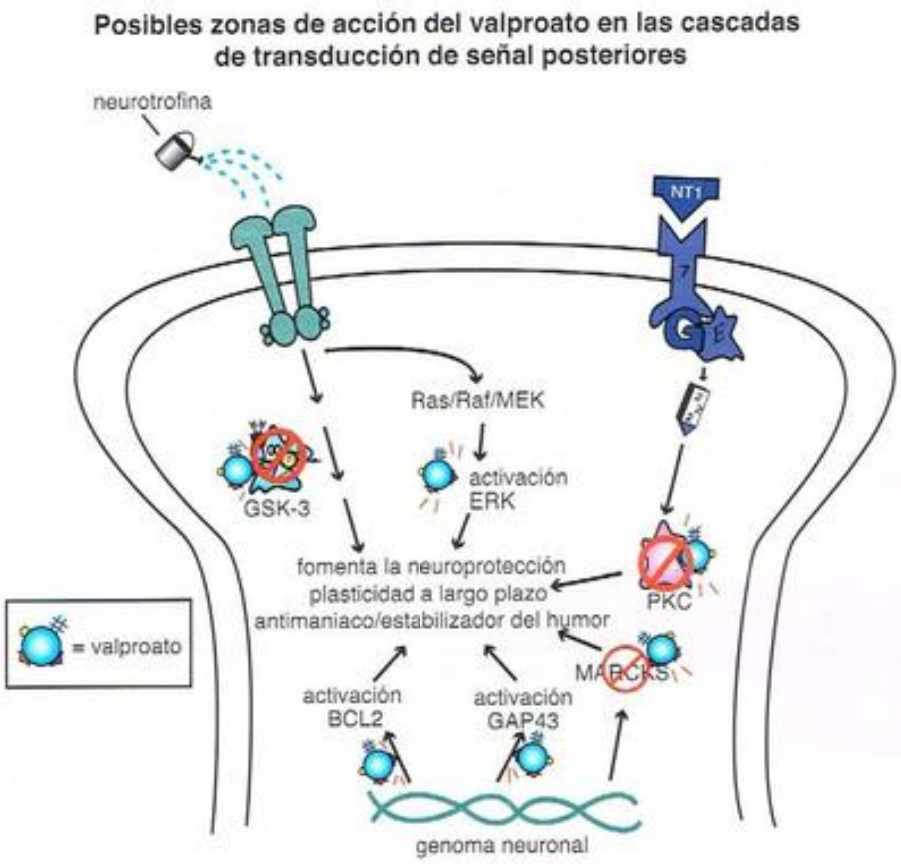



**Figura 8-7. Posibles zonas de acción del valproato en las cascadas de transducción de señal posteriores.** El valproato ha demostrado tener múltiples efectos sobre las cascadas de transducción de señal posteriores, lo que podría intervenir en sus efectos antimaniacos. El valproato inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), la proteína quinasa C (PKC) y y el sustrato de quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS). Además, el valproato activa señales que fomentan la neuroprotección y la plasticidad a largo plazo, como la quinasa regulada por señal extracelular (ERK), el gen citoprotector proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (BCL2) y GAP43.

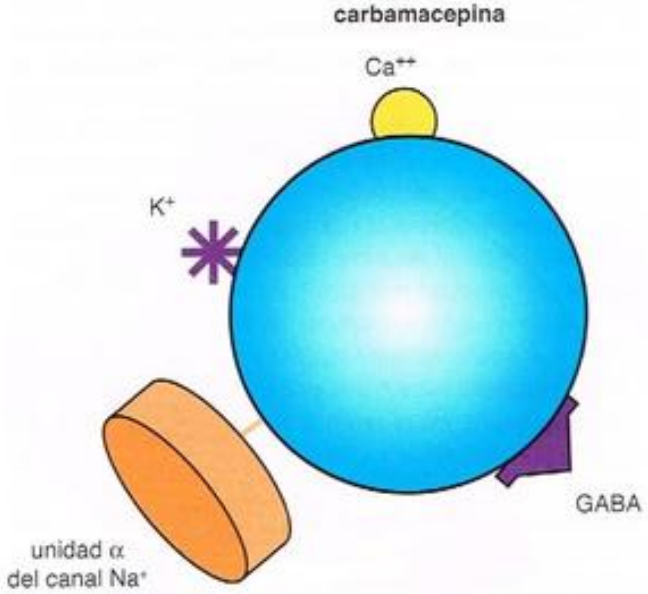



**Figura 8-8. Carbamacepina.** Aquí se muestra un icono que representa las acciones farmacológicas de la carbamacepina, un anticonvulsivante empleado en el trastorno bipolar. La carbamacepina puede actuar uniéndose a la subunidad α de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y podría tener acciones sobre otros canales iónicos de calcio y de potasio. Mediante la interferencia en los canales iónicos sensibles a voltaje, la carbamacepina puede potenciar la acción inhibitoria del ácido gamma aminobutírico (GABA).

diferente como estabilizador del humor desde abajo en depresión bipolar.

## Anticonvulsivos con eficacia incierta o dudosa en el trastorno bipolar

### Oxcarbacepina/eslicarbacepina

La oxcarbacepina está estructuralmente relacionada con la carbamacepina, pero no es un metabolito de la carbamacepina. La oxcarbacepina no es la forma activa del fármaco sino un profármaco que inmediatamente es transformado en su derivado 10-hidroxi, también llamado derivado monohidroxi; más recientemente ha sido denominado licarbacepina. La forma activa de la licarbacepina es el enantiómero S, conocido como eslicarbacepina. De esta manera la oxcarbacepina realmente actúa tras su conversión en eslicarbacepina.

La oxcarbacepina es bien conocida como anticonvulsivante con un presunto mecanismo de acción anticonvulsivante igual al de la carbamacepina, a saber, uniéndose a la conformación del canal abierto del VSSC en un lugar en el interior del propio canal denominado subu-

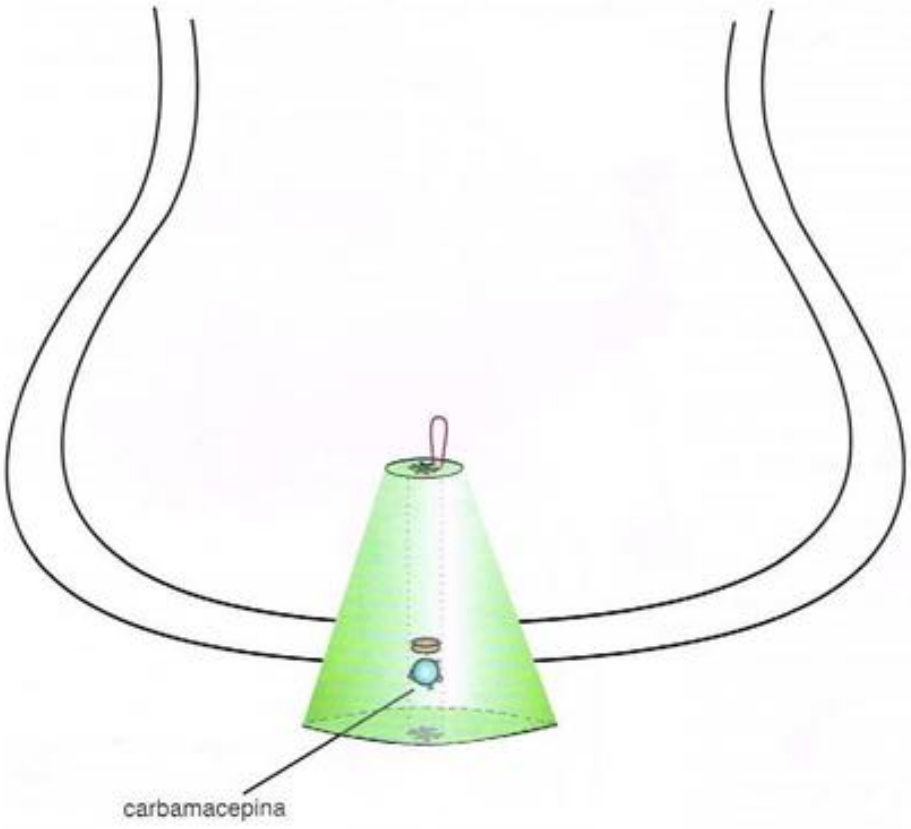



**Figura 8-9. Zona de unión de la carbamacepina.** Se cree que la carbamazepina tiene una zona de unión localizada en la conformación del canal de sodio sensible a voltaje (VSSC).

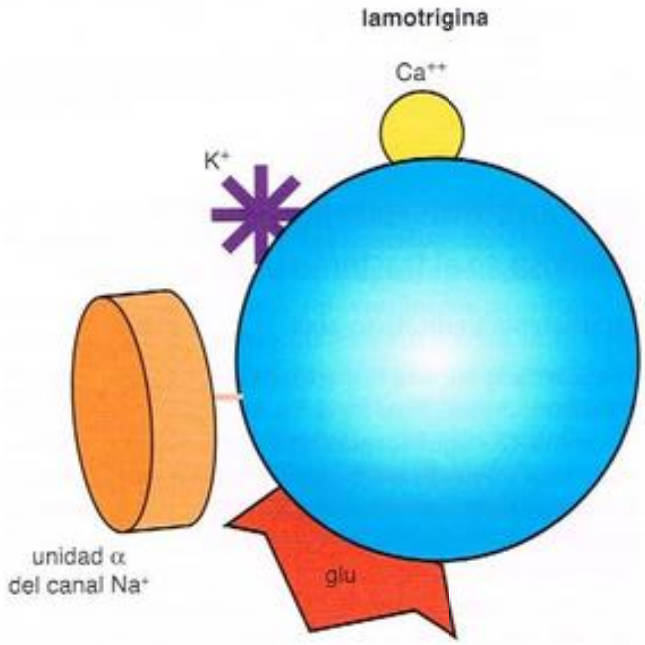



**Figura 8-10. Lamotrigina.** Aquí se muestra un icono de las acciones farmacológicas de la lamotrigina, un anticonvulsivante empleado en el tratamiento del trastorno bipolar. La lamotrigina parece actuar bloqueando la subunidad α de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y podría también tener acciones en otros canales iónicos para el calcio y el potasio. Se cree también que la lamotrigina reduce la liberación del neurotransmisor excitador glutamato.

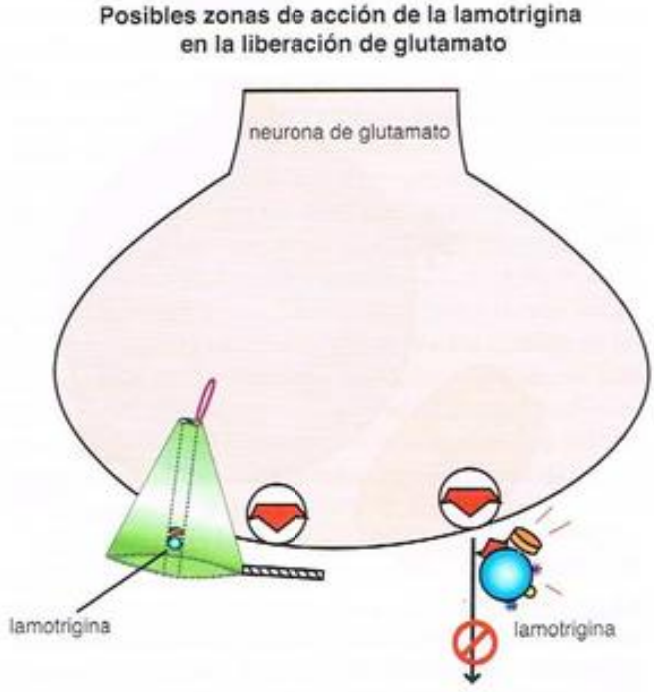



**Figura 8-11. Posibles zonas de acción de la lamotrigina en la liberación de glutamato.** Es posible que la lamotrigina reduzca la liberación de glutamato a través del bloqueo de canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs). Alternativamente, la lamotrigina puede tener estos efectos mediante acciones sinápticas adicionales que no han sido todavía identificadas.

nidad alfa (Figura 8-9). Sin embargo, la oxcarbacepina parece diferir en algunos aspectos importantes de la carbamacepina, como su menor efecto sedante, la menor toxicidad medular y también tiene menos interacciones con el CYP 3A4, haciendo que sea un agente mejor tolerado y más fácil de dosificar. Pero por otro lado, la oxcarbacepina nunca ha demostrado eficacia como estabilizador del humor. No obstante, dado su mecanismo de acción supuestamente similar y mejor perfil de tolerabilidad, la oxcarbazepina ha sido utilizada "fuera de ficha" por muchos clínicos, especialmente en la fase maniaca del trastorno bipolar. Ahora se está investigando la fracción activa eslicarbacepina como potencial estabilizador del humor.

### Topiramato

El topiramato es otro compuesto aprobado como anticonvulsivante y para la migraña, y recientemente en combinación con bupropion para la pérdida de peso en obesidad. El topiramato ha sido ensayado también en trastorno bipolar, pero los resultados han sido ambiguos (Tabla 8-1). Sí parece estar asociado a la pérdida de peso y a veces se administra como coadyuvante a otros estabilizadores del humor que causan aumento de peso, pero esto puede causar una inaceptable sedación en algunos pacientes. El topiramato también se está probando en diversos trastornos por abuso de sustancias, incluyendo el abuso de estimulantes y el alcoholismo. Sin embargo, el topiramato no es claramente efectivo como estabilizador del humor, ni por la evidencia basada en ensayos aleatorizados controlados (que no son consistentemente positivos) ni por la experiencia en la práctica clínica.

La razón por la que el topiramato puede no tener la sólida eficacia del valproato o la carbamacepina, en la fase maniaca, o de la lamotrigina, en la fase depresiva o de mantenimiento del trastorno bipolar, es su mecanismo de acción diferente al de cualquiera de estos agentes. El lugar exacto de actuación del topiramato se desconoce (Figura 10-19), pero este agente parece potenciar la función del GABA y reducir la función del glutamato interfiriendo en los canales sensibles a voltaje tanto de sodio como de calcio, pero de una forma diferente y en un lugar distinto que los anticonvulsivantes descritos anteriormente. Además, el topiramato es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica. El topiramato en la actualidad es considerado como un tratamiento coadyuvante en el trastorno bipolar, quizá útil para el aumento de peso, insomnio o ansiedad, o posiblemente para el abuso comórbido de sustancias pero no necesariamente como estabilizador del humor *per se*. También se está estudiando en combinación con la fentermina, como tratamiento para la pérdida de peso en la obesidad, como se explica en el Capítulo 14.

### Gabapentina y pregabalina

La gabapentina y la pregabalina parecen tener poca o ninguna acción estabilizadora del ánimo, aunque son tratamientos eficaces para diversos cuadros dolorosos, desde el dolor neuropático a la fibromialgia, y diversos trastornos de ansiedad; se exponen con más detalle en los Capítulos 9 y 10, sobre ansiedad y dolor. La gabapentina y la pregabalina se clasifican ahora como ligandos $\alpha_2\delta$, ya que se sabe que se unen selectivamente con una alta afinidad al sitio $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio sensibles a voltaje (VSCCs) (ver explicación en el Capítulo 10 y Figuras 10-14 a 10-18). Parece que el bloqueo de estos VSCCs cuando están abiertos y en uso causa mejoría del dolor pero no una estabilización del ánimo. Es decir, el bloqueo de los VSCCs "sujeto al uso" impide la liberación de neurotransmisores como el glutamato en vías relacionadas con la ansiedad y el dolor y también previene convulsiones, pero no parece que afecte al mecanismo que interviene en el trastorno bipolar ya que los ensayos clínicos de estos agentes en el trastorno bipolar muestran resultados poco convincentes en la estabilización del ánimo. Sin embargo, muchos pacientes bipolares experimentan dolor crónico, ansiedad e insomnio, y la gabapentina y la pregabalina pueden ser útiles tratamientos coadyuvantes a los estabilizadores del humor efectivos, incluso aunque no parezcan tener un sólido efecto estabilizador del humor por sí mismos. Esto no es sorprendente, dado el mecanismo de acción tan diferente de estos compuestos como ligandos selectivos $\alpha_2\delta$ sobre los canales de calcio (Figuras 10-14 a 10-18), comparado con el mecanismo de estabilizadores del humor de eficacia probada como valproato, carbamacepina y lamotrigina sobre los canales de sodio, tal y como se ha explicado anteriormente.

### Bloqueadores del canal de calcio (L-tipo)

Hay varios tipos de canales de calcio, no solo los canales N o P/Q vinculados a la secreción de neurotransmisores, que son el blanco de los ligandos $\alpha_2\delta$ (explicados en el Capítulo 3, Figuras 3-23 y 3-24), sino los canales L localizados en el músculo liso vascular que son el blanco de diversos fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos comúnmente denominados "bloqueadores del canal de calcio". Los canales de tipo L se ubican en neuronas donde su función aún está siendo discutida, y hay cierta evidencia anecdótica que apunta a que los bloqueadores del canal de calcio, especialmente del tipo dihidropiridina, podrían ser útiles para algunos pacientes con trastorno bipolar.

### Riluzol

Este agente tiene acciones anticonvulsivantes en los modelos preclínicos, pero fue desarrollado para ralentizar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerhig). En teoría, el riluzol se une a los VSSCs e impide la liberación de glutamato con un meca-

nismo de acción similar al postulado para la lamotrigina (Figura 8-11). La idea es que disminuyendo la liberación de glutamato en la ELA se podría prevenir la supuesta excitotoxicidad que causa la muerte de neuronas motoras en esta enfermedad. La excesiva actividad glutamatérgica puede no solo ocurrir en la ELA sino que también es una destacada hipótesis de la desregulación de la neurotransmisión en el trastorno bipolar, aunque no necesariamente tan grave como para causar una pérdida neuronal extendida.

Debido al mecanismo de acción putativo del riluzol en la prevención de liberación de glutamato, ha sido ensayado en series de casos de numerosos estados resistentes al tratamiento e hipotéticamente relacionados con un exceso de actividad glutamatérgica, incluyendo no solo la depresión bipolar sino también la depresión unipolar resistente al tratamiento y en trastornos de ansiedad, con resultados prometedores en algunos casos. Se precisa con urgencia otro agente que tenga los mismos efectos clínicos que la lamotrigina. El problema con el riluzol es que es bastante caro y con frecuencia se asocia su uso a anomalías de la función hepática.

## Antipsicóticos atípicos como estabilizadores del humor: no solo para la manía psicótica

Cuando los antipsicóticos atípicos fueron aprobados para la esquizofrenia, no fue ninguna sorpresa que estos agentes fuesen útiles también para los síntomas psicóticos asociados a la manía, ya que las acciones antagonistas $D_2$ predicen eficacia en la psicosis en general (como se expone en el Capítulo 5). Sin embargo, sí fue sorprendente que estos agentes probaran su efectividad en los síntomas nucleares no psicóticos de la manía y como tratamientos de mantenimiento para prevenir la recurrencia de manía. Estas últimas acciones son similares a las de los estabilizadores del humor como el litio o los anticonvulsivantes, que actúan a través de mecanismos muy diferentes a como lo hacen los antipsicóticos. Además, datos más recientes sugieren que algunos antipsicóticos atípicos son efectivos en la depresión bipolar y en la prevención de recurrencias de depresión. La pregunta que surge es ¿por qué mecanismos los antipsicóticos atípicos se comportan como estabilizadores del humor? También, ¿actúan por el mismo mecanismo farmacológico como estabilizadores del humor que como antipsicóticos? Y finalmente, ¿actúan sobre los síntomas de manía por el mismo mecanismo farmacológico que para la depresión bipolar?

### Supuesto mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos en la manía y ladepresión bipolar

La respuesta a la pregunta de cómo los antipsicóticos atípicos actúan en la manía es que realmente no se sabe (Figura 5-36). De hecho, las teorías acerca de las acciones farmacológicas de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar están menos desarrolladas que aquellas acerca de su funcionamiento en la esquizofrenia, tal y como se explica en el Capítulo 5. Es más, es todavía un misterio el cómo el propio trastorno bipolar puede dar lugar a síntomas aparentemente opuestos durante las diferentes fases de la enfermedad así como combinaciones de síntomas maniacos y depresivos simultáneamente. Las teorías sobre la existencia de disfunciones en circuitos cerebrales en la fase depresiva del trastorno bipolar (expuesto en el Capítulo 6 e ilustrado en la Figura 6-45) contrastan con las diferentes disfunciones que en teoría se producen en los mismos circuitos, y en otros diferentes, durante la fase maniaca de la enfermedad (como se desarrolla en el Capítulo 6 y se ilustra en la Figura 6-48). Más que conceptualizarlo como una actividad "demasiado baja" en depresión y "demasiada elevada" en manía, la idea es que los circuitos disfuncionales en el trastorno bipolar tienen una actividad "desafinada" y caótica. De acuerdo con esta noción, los estabilizadores del humor tienen la capacidad de "afinar" los circuitos disfuncionales, aumentando la eficiencia del procesamiento de información en los circuitos sintomáticos y disminuyendo así la producción de síntomas, ya sean maniacos o depresivos.

Si esto es así, el antagonismo $D_2$ o las propiedades agonistas parciales de los antipsicóticos atípicos así como de los antipsicóticos convencionales pueden explicar la reducción de los síntomas psicóticos en manía, pero las propiedades antagonistas $5HT_{2A}$ de los antipsicóticos atípicos pueden explicar la reducción de los síntomas maniacos no psicóticos y de los síntomas depresivos. Esto podría ocurrir vía reducción de la hiperactividad glutamatérgica en unas neuronas piramidales excesivamente activas mediante antagonismo $5HT_{2A}$ (expuesto en el Capítulo 5 e ilustrado en la Figura 5-15). Así se reducirían los síntomas asociados con la hiperactividad del glutamato, que pueden ser tanto maniacos como depresivos, dependiendo de los circuitos involucrados. Las acciones antiglutamato de los antipsicóticos atípicos están en consonancia con los mecanismos farmacológicos conocidos de varios anticonvulsivantes que tienen también eficacia como estabilizadores del humor. La combinación de diferentes mecanismos que disminuyen la excesiva actividad glutamatérgica podría explicar los beneficios terapéuticos observados de la combinación de antipsicóticos atípicos con los anticonvulsivantes estabilizadores del humor.

Hay otros mecanismos posibles que explican cómo ciertos antipsicóticos atípicos actúan mejorando los síntomas de la fase depresiva del trastorno bipolar (Capítulo 5, Figuras 5-36, 5-37, 5-52, 5-60, 5-61). Así, numerosos mecanismos de los diferentes antipsicóticos atípicos pue-

den aumentar la disponibilidad de los neurotransmisores monoaminas serotonina, dopamina y noradrenalina, que se saben que son críticos en la acción de antidepresivos en la depresión unipolar. Los antipsicóticos atípicos presentan propiedades farmacológicas muy diferentes si se comparan entre sí, lo que podría explicar no solo por qué algunos antipsicóticos atípicos tienen diferentes acciones en el trastorno bipolar con respecto a otros, sino también por qué algunos pacientes bipolares responden a un antipsicótico atípico y no a otro. Así, todos los antipsicóticos atípicos están aprobados para la esquizofrenia y la mayoría para la manía, pero solo uno para la depresión bipolar (quetiapina), con otro que cuenta con múltiples ensayos clínicos positivos en depresión bipolar (lurasidona). Esto puede ser, en parte, un artefacto resultado de consideraciones comerciales y de la falta de realización de suficientes ensayos clínicos para algunos de los agentes más nuevos, pero también puede reflejar las diferentes carteras de acciones farmacológicas entre aquellas propiedades que podrían tener efectos antidepresivos (Figura 5-36). Se deben completar más estudios para determinar la razón por la que los antipsicóticos atípicos pueden ser eficaces en la manía o la depresión bipolar. Por ahora, estos agentes como clase constituyen el grupo de eficacia más amplia disponible en el trastorno bipolar, ciertamente más amplia que para la mayoría de los anticonvulsivantes y comparable o mejor que para el litio. Cada vez es más común tratar el trastorno bipolar con dos o más agentes y que uno de ellos sea un antipsicótico atípico.

# Otros agentes empleados en el trastorno bipolar

## Benzodiacepinas

Aunque las benzodiacepinas no están aprobadas formalmente como estabilizadores del humor, son anticonvulsivantes, ansiolíticas, sedantes e hipnóticas por lo que constituyen un valioso tratamiento coadyuvante a los estabilizadores del humor de eficacia probada. En situaciones de emergencia, la administración oral o intramuscular de benzodiacepinas puede tener una acción tranquilizadora rápida y proporcionar un valioso tiempo a estabilizadores del humor con un inicio de acción más prolongado. Además, las benzodiacepinas son bastante útiles usadas a demanda en pacientes con agitación intermitente, insomnio o incipientes síntomas maniacos. Un uso intermitente con la adecuada destreza de estos agentes puede apoyar las acciones estabilizadoras de los estabilizadores del humor empleados concomitantemente y prevenir la irrupción de síntomas más graves, y posiblemente impedir la rehospitalización también. Por supuesto, las benzodiacepinas deben administrarse con precaución, especialmente en pacientes con abuso de sustancias comórbido. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas sobre los receptores $GABA_A$ se expone con más detalle en el Capítulo 9.

## Modafinilo y armodafinilo

Los agentes de estimulación de la vigilia, modafinilo y el enantiómero activo armodafinilo han sido probados en la depresión bipolar con resultados positivos. Amplios ensayos multicentro de armodafinilo como tratamiento adjunto a antipsicóticos atípico en la depresión bipolar se muestran prometedores. Estos agentes, a veces clasificados como estimulantes, pero que se sabe son bloqueadores del transportador de dopamina (DAT), son tratados con más detalle en el Capítulo 11.

## Hormonas y productos naturales

Los **ácidos grasos omega-3,** ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) han sido propuestos como estabilizadores del humor o como productos naturales que pueden potenciar las acciones de estabilizadores del humor de eficacia probada con pocos o ningún efecto adverso. El EPA es un ácido graso esencial que se metaboliza a DHA; es un componente normal de una dieta rica en pescado. Tanto el EPA como el DHA se encuentran en grandes cantidades en el cerebro, especialmente en las membranas celulares. Recientes investigaciones sugieren que los ácidos grasos omega-3 pueden inhibir la proteína fosfoquinasa C (PKC), de manera no diferente a las acciones descritas anteriormente para el valproato e ilustrado en la Figura 8-7. Se están llevando a cabo estudios con ácidos grasos omega-3 y son prometedores, pero estos agentes todavía no han probado su efectividad en el trastorno bipolar.

El **inositol** es un producto natural vinculado a sistemas de segundos mensajeros y cascadas de transducción de señal, especialmente para el fosfatidil inositol relacionado con diversos receptores de neurotransmisores como el receptor $5HT_{2A}$. El inositol ha sido estudiado en el trastorno bipolar y la depresión bipolar resistente al tratamiento, donde puede ser tan eficaz como un agente de refuerzo de antidepresivos como los estabilizadores del humor aprobados, tales como la lamotrigina y la risperidona. Son necesarios más estudios con inositol.

La forma centralmente activa de la vitamina folato, **L-metilfolato**, queda expuesta extensamente en el Capítulo 7 e ilustrada en las Figuras 7-71 a 7-74. Para potenciar la función neurotransmisora de las trimonoaminas en el trastorno bipolar, sobre todo en la depresión bipolar, el MTHF puede ser útil, pero no ha sido estudiado en la depresión bipolar como agente potenciador del tratamiento antidepresivo de forma tan exhaustiva en ensayos controlados. Sin embargo, hay fundamentos adicionales para usar MTHF en el trastorno bipolar ya que varios anticonvulsivantes interfieren en la absorción o el metabo-

lismo del folato. De esta manera, pacientes bipolares que son parcialmente respondedores al tratamiento con anticonvulsivantes estabilizadores del humor (especialmente con lamotrigina, valproato y carbamacepina pero quizá con otros anticonvulsivantes también) o que han perdido la respuesta, pueden ser candidatos a tomar suplementos de MTHF.

Algunos investigadores han apuntado que la **hormona tiroidea,** especialmente $T_3$, podría estabilizar a algunos pacientes con trastorno bipolar. Esto no está bien investigado y de alguna manera resulta controvertido, sobre todo en tratamientos a largo plazo.

## Antidepresivos: ¿te hacen bipolar?

Cada vez más, parece que los antidepresivos o no funcionan correctamente o empeoran a algunos pacientes bipolares, provocando desestabilización del estado de ánimo con inducción de manía o hipomanía, ciclación rápida o estados mixtos, o incluso riesgo de suicidio. De hecho, hay un debate abierto acerca de si los antidepresivos pueden causar en ciertas personas trastorno bipolar aunque no presentaran esta condición antes de tomar un antidepresivo, planteando si el trastorno bipolar podría ser una complicación derivada del tratamiento antidepresivo. Aunque esta posibilidad está todavía bajo investigación, se debate ahora la posibilidad de que los antidepresivos puedan activar un trastorno bipolar en pacientes que tengan un trastorno conocido del espectro bipolar.

A partir de la evidencia actual, parece probable que los pacientes que desarrollan el trastorno bipolar tras tomar un antidepresivo ya presentaran el trastorno previamente, pero este podría estar no diagnosticado o erróneamente diagnosticado, siendo entonces "desenmascarado" pero no causado por el tratamiento antidepresivo. Este es un asunto particularmente problemático en pacientes jóvenes que pueden acudir primeramente con síntomas depresivos unipolares antes de presentar algún síntoma maniaco o hipomaniaco, siendo particularmente susceptibles a errores diagnósticos, y a activación y riesgo de suicidio inducidos por antidepresivos.

¿Cómo se puede saber entonces a quién se puede administrar un antidepresivo? Las recomendaciones para el uso de antidepresivos en pacientes que tienen un trastorno bipolar conocido, que tienen riesgo de desarrollar un trastorno bipolar o que han presentado episodios de manía inducidos por antidepresivos están todavía en desarrollo. El uso de antidepresivos en individuos en estas situaciones debe ser considerado individualmente. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que el uso de antidepresivos en monoterapia debería ser evitado en estos individuos y que el tratamiento de la depresión bipolar debería ser iniciado con otras opciones, como lamotrigina, litio y/o un antipsicótico atípico en monoterapia o en combinación (Figura 8-12). Todavía se debate si se debería o no añadir un antidepresivo a estos agentes en pacientes con depresión bipolar que no han obtenido una respuesta adecuada a los agentes de primera elección. Muchas guías de tratamiento aconsejan el uso de antidepresivos en combinación con estabilizadores del ánimo (quizá el bupropion como mejor opción y los tricíclicos como la peor) pero cuándo hacer esto es todavía controvertido, dependiendo de alguna manera del resultado de los estudios en curso, de dónde realice uno su práctica clínica y de dónde provenga su formación. De esta manera, la mejor práctica actual consiste en aplicar el sentido común, integrar la experiencia personal y mantenerse al día con la permanente evolución de esta área de la psicofarmacología.

## Estabilizadores del humor en la práctica clínica

### ¿Cómo elegimos un estabilizador del humor?

Aunque muchas monoterapias demuestran ser efectivas para una o más fases del trastorno bipolar, pocos pacientes con trastornos del espectro bipolar se pueden mantener con monoterapia. Desafortunadamente para el psicofarmacólogo en ejercicio, casi toda la evidencia de la eficacia de los estabilizadores del humor procede de estudios en monoterapia, mientras la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar precisan combinaciones de agentes terapéuticos. A pesar de la extensa evidencia a cerca de la eficacia de las monoterapias y de toda clase de prácticas empíricas con combinaciones de tratamientos, el trastorno bipolar continúa siendo un trastorno altamente recurrente, sobre todo la enfermedad depresiva, con frecuentes comorbilidades y síntomas residuales. ¿Cómo obtener, entonces, los mejores resultados para un paciente con trastorno bipolar? La respuesta propuesta aquí consiste en aprender los mecanismos de acción de los estabilizadores del humor conocidos y putativos y de sus tratamientos complementarios y coadyuvantes, familiarizarse con su eficacia y seguridad en los ensayos en monoterapia y después diseñar una cartera de tratamientos única para cada paciente individual en cada momento. Así, los tratamientos basados en la evidencia para el manejo del trastorno bipolar en la vida real con combinaciones de estabilizadores del humor están relativamente poco estudiados. Muchos estudios muestran que diversos antipsicóticos atípicos añadidos a litio o valproato pueden reforzar la eficacia antimaniaca. Sin embargo, hay pocos estudios de otras combinaciones.

## Tratamientos de primera línea en el trastorno bipolar

No todos los pacientes bipolares son complicados, especialmente al inicio de la enfermedad y cuando se presentan por primera vez en atención primaria en la fase depresiva. De esta manera, antes de buscar soluciones complicadas, la mejor elección de tratamiento para pacientes bipolares no complicados debería de ser en primer lugar no dañar y evitar prescribir antidepresivos en monoterapia sin importar cuáles sean los síntomas actuales. Esto comienza con una prudente determinación de cuándo los síntomas depresivos son debidos a una depresión bipolar y cuándo a una unipolar; si es bipolar, se podría optar por el uso de lamotrigina o un antipsicótico atípico, o la combinación de ambos, mientras se evita el empleo de antidepresivos.

Además, debería apreciarse que "manía leve" no es un oxímoron, y algunos pacientes bipolares se presentan en este estado, lo que sugiere que el tratamiento con valproato, litio o un antipsicótico atípico en monoterapia o en combinación puede reducir sustancialmente los síntomas de la manía. En atención primaria, puede haber una tendencia a evitar el empleo de valproato y litio, e incluso de lamotrigina debido a una falta de familiarización con estos agentes, y se suele empezar con un antipsicótico atípico (evitando el uso de un antidepresivo), con derivación a un especialista si el resultado del tratamiento no es satisfactorio.

Esta es la parte fácil. ¿Qué pasa con la mayoría de las pacientes que acuden al psicofarmacólogo con síntomas graves, recurrentes, mixtos, ciclación rápida, abundante comorbilidad e inadecuada respuesta al tratamiento con múltiples síntomas residuales después de recibir todos los tratamientos descritos anteriormente?

## Las combinaciones de estabilizadores del humor son el estándar para el tratamiento del trastorno bipolar

Dado el decepcionante número de pacientes que alcanzan la remisión de cualquiera de las fases del trastorno bipolar después de recibir un único tratamiento en monoterapia o secuencia de tratamientos en monoterapia, que puedan mantener la remisión a largo plazo y que puedan tolerar el tratamiento, no es sorprendente que la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar requieran varias medicaciones para su tratamiento. Más que tener a un paciente con régimen de tratamiento con un único estabilizador del humor a altas dosis con efectos adversos pero sin alcanzar la remisión, hoy en día parece preferible llevar al paciente a una remisión sintomática sin importar cuántos agentes tome. Además, a veces las dosis de cada agente pueden ser reducidas hasta niveles más tolerables, a la vez que la sinergia entre los diferentes mecanismos terapéuticos aporta una eficacia más sólida que un único agente incluso a dosis altas.

Varias sugerencias específicas de combinación de estabilizadores del humor o "combos" cuentan con una especial difusión, aunque para muchas de ellas en la actualidad hay escaso respaldo con evidencia procedente de ensayos clínicos que demuestren una eficacia superior (Figura 8-12). Debido al gran peso de la "medicina basada en la eminencia" (a veces con recomendaciones conflictivas de diferentes expertos), y no de la "medicina basada en la evidencia" para las combinaciones de tratamientos, algunas de las combinaciones aquí comentadas tiene un toque más bien de rareza o extravagancia. Sin embargo, el tratamiento del trastorno bipolar con combinaciones racionales y empíricamente útiles es una cuestión seria y el lector puede encontrar que varias de las sugerencias son útiles en la práctica clínica para el tratamiento de algunos pacientes.

Las combinaciones con mayor grado de evidencia son la asociación de litio o valproato a un antipsicótico atípico (Figura 8-12). Aunque el litio, la lamotrigina y el valproato están disponibles desde hace mucho tiempo, es notable la escasez de estudios controlados acerca de su empleo conjunto. No obstante, cada uno tiene un mecanismo de acción y un perfil clínico diferente en las diversas fases del trastorno bipolar; de ahí que puede ser útil su combinación en la práctica clínica dada la evidencia basada en la práctica, por ejemplo de **li-vo** (litio-valproato), **la-vo** (lamotrigina-valproato), **la-li** (lamotrigina-litio), o incluso la combinación triple **la-li-vo** (lamotrigina-litio-valproato) (Figura 8-12). Las combinaciones de lamotrigina y valproato deben de monitorizarse cuidadosamente ante la posibilidad de interacciones entre ambos, especialmente de elevación de los niveles de lamotrigina y la posibilidad del aumento de riesgo de *rash* cutáneo, incluido *rash* grave, si no se disminuye la dosificación de lamotrigina a la mitad. La carbamacepina, aunque sedante, tiene menos aumento de peso que muchos otros agentes y puede ser combinada con lamotrigina a pesar de la relativa falta de estudios controlados de combinaciones de la carbamacepina con otros agentes. Atención al hecho de que la carbamacepina es un inductor del CYP 3A4: generalmente significa que no hay que combinarla con fármacos que sean sustratos de 3A4, como ciertos antipsicóticos atípicos, incluyendo lurasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol e iloperidona (ver Figuras 2-20 y 2-21).

**Lami-quel** combina los dos agentes con probablemente la mejor evidencia como monoterapias. La lamotrigina por sí sola es una estrategia "furtiva" para tratar la depresión bipolar, dados los prolongados tiempos de ajuste (dos meses o más) y latencia de inicio de acción una vez que se

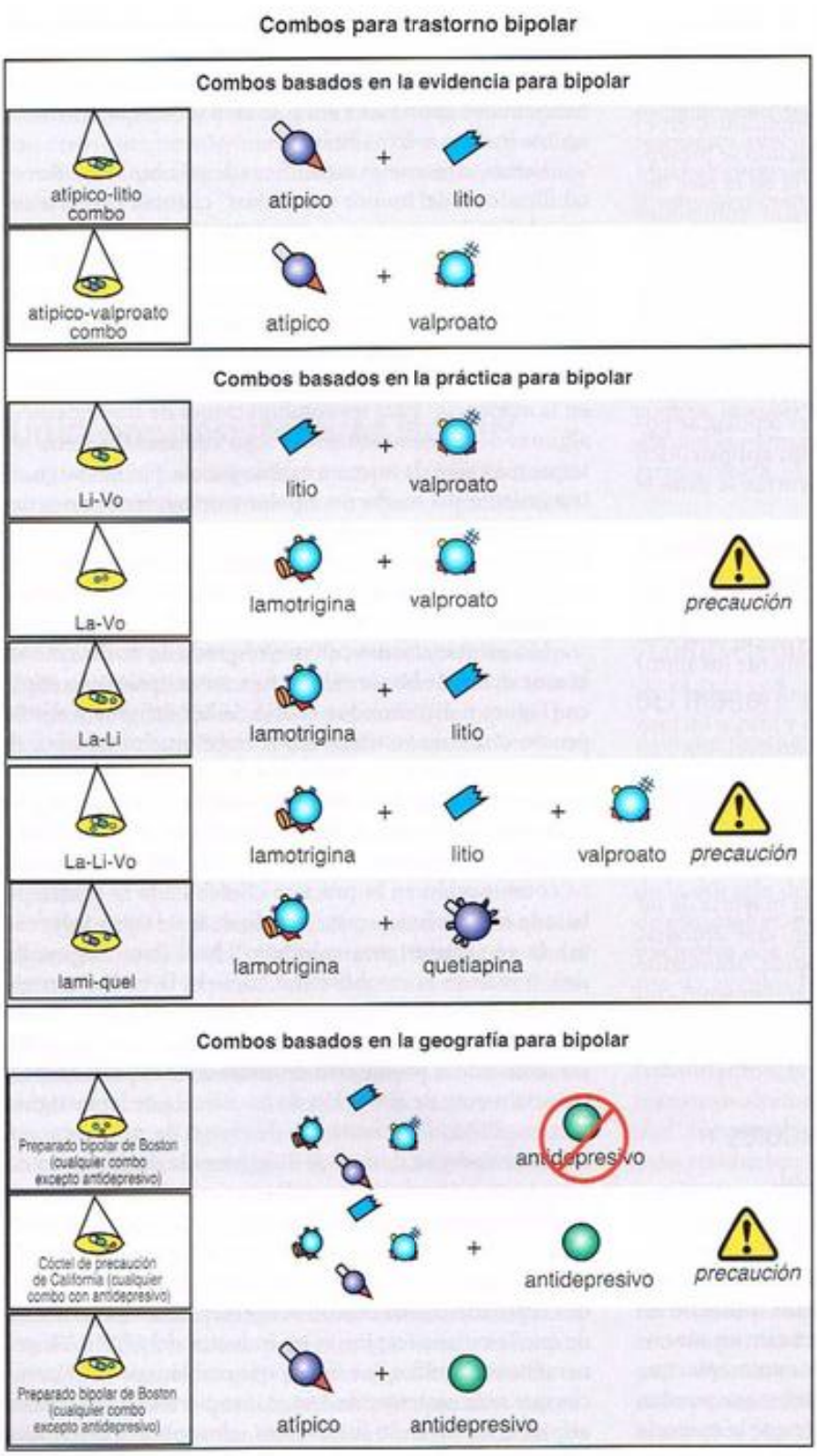



**Figura 8-12. Combinaciones para trastorno bipolar.** La mayoría de pacientes con trastorno bipolar requerirán tratamiento con dos o más agentes. Las combinaciones con el mayor grado de evidencia incluyen la adición de un antipsicótico atípico al litio (combo atípico–litio) o al valproato (combo atípico–valproato). Las combinaciones que no están bien estudiadas en ensayos controlados, pero que tienen cierta evidencia basada en la práctica, incluyen litio más valproato (li-vo), el empleo con precaución de lamotrigina más valproato (la-vo), lamotrigina más litio (la-li), el empleo con precaución de la combinación de lamotrigina, litio y valproato (la-li-vo) y la combinación de litio más quetiapina (lami-quel). Los expertos divergen en sus opiniones sobre cómo tratar la depresión bipolar, particularmente cuando se trata de antidepresivos. Algunos creen que incluso cuando se requiere tratamiento de combinación, nunca debería implicar el empleo de un antidepresivo (Preparado bipolar de Boston), mientras que otros recomiendan la adición con precaución de un antidepresivo a uno o más estabilizadores del humor (Cóctel con precaución de California). Para pacientes que desarrollan síntomas de activación durante el tratamiento con un antidepresivo para depresión unipolar, algunos expertos sugieren la adición de un antipsicótico atípico más que interrumpir el antidepresivo (abrillantador del humor de Tennessee).

alcanza la dosificación adecuada (hasta otros tres meses). Así, la eficacia puede tener un aspecto "clandestino" que se va consolidando poco a poco en el paciente a lo largo de tres o cuatro meses en lugar de un drástica estimulación del humor al poco del inicio del tratamiento. En lugar de añadir un antidepresivo a la lamotrigina cuando hay una respuesta inadecuada, o esperar durante meses para que la lamotrigina actúe sola, una estrategia alternativa sería re-

forzar con quetiapina (la combinación denominada "lamiquel" en la Figura 8-12) o con cualquier otro antipsicótico atípico (por ejemplo, lurasidona para la depresión bipolar o risperidona inyectable en depot de acción prolongada para el trastorno bipolar de ciclación rápida). Otros fármacos pueden ser útiles como adyuvantes para ayudar a tratar los síntomas asociados, pero no para los estabilizadores del humor *per se*, incluyendo agentes para abuso de sustancias (naltrexona, acamprosato, vareniclina), pérdida de peso (zonisamida, topiramato), dolor, ansiedad y sueño (gabapentina, pregabalina), agitación (benzodiacepinas) y muchos otros.

El armodafinilo se perfila como otra alternativa potencial para combinar con antipsicóticos atípicos y/o lamotrigina en pacientes con depresión bipolar con respuesta insuficiente a estos otros agentes aislados. Algunas de las combinaciones más innovadoras, aunque "basadas en la eminencia" procedentes de expertos de diversas regiones geográficas también son empleadas con frecuencia (Figura 8-12). Estas incluyen el **preparado bipolar de Boston** (Figura 8-12), así denominada porque varios expertos, la mayoría con formación o que ejercen en Boston, son los que proponen esencialmente *nunca* utilizar un antidepresivo para pacientes bipolares. Así, el "preparado bipolar de Boston" es cualquier combinación de estabilizadores del humor que no incluya un antidepresivo. Por el contrario, el **cocktail con precaución de California** (Figura 8-12), procedente de expertos de California, proponen la posibilidad de que los pacientes "se ganen" el derecho de asociar un antidepresivo, pero con precaución, una vez agotadas otras opciones para la depresión bipolar en pacientes que no han alcanzado la remisión. Un "cocktail con precaución de California" es la asociación de un antidepresivo a uno o más estabilizadores del humor, particularmente incluyendo uno o más de los que tienen una eficacia sólida contra la mania y la recurrencia de mania. Finalmente, el **abrillantador del humor de Tennessee** (Figura 8-12) es otra opción para el tratamiento de la depresión bipolar, cuando al administrar un antidepresivo el paciente tiene efectos adversos activadores o nos encontramos con resistencia al tratamiento, o se produce un cambio de diagnóstico de depresión unipolar a bipolar a medida que la condición evoluciona. En este caso, en lugar de suspender el tratamiento antidepresivo, se puede asociar un antipsicótico atípico.

Las combinaciones experimentales y "fuera de ficha" para la depresión bipolar con cierta evidencia, pero todavía sin aprobación regulatoria, incluyen la combinación de lamotrigina con un agonista dopaminérgico como pramipexol o ropinirol. Finalmente, una vez probadas todas estas opciones, de persistir la mala respuesta en depresión bipolar, se requiriría no sin renuencia, refuerzo de lamotrigina o una combinación de lamotrigina con un antidepresivo. Teniendo en cuenta los datos prometedores con la lurasidona y el armodafinilo, estos agentes junto con la lamotrigina probablemente deberían ser probados antes de usar antidepresivos.

## Trastorno bipolar en la mujer

Aunque el papel del género ha sido menos investigado en el trastorno bipolar que en la depresión unipolar, se incluye una breve discusión de las consideraciones relevantes conocidas hoy día acerca del trastorno bipolar en la mujer. Por ejemplo, en mujeres, el curso del trastorno bipolar suele ser más depresivo que en hombres con la misma condición, con más intentos de suicidio, manía mixta y ciclación rápida que los hombres. Las mujeres suelen presentar con mayor frecuencia que los hombres disfunciones tiroideas y algunos expertos sostienen que el refuerzo de pacientes bipolares con hormona tiroidea ($T_3$) –en hombres pero particularmente en mujeres– puede mejorar la estabilidad incluso en ausencia de disfunciones tiroideas explícitas. Las mujeres con mayor frecuencia que los hombres refieren síntomas vegetativos atípicos o invertidos durante la fase depresiva, sobre todo aumento de apetito y peso. Los trastornos de ansiedad y de trastorno de la conducta alimentaria comórbidos son más frecuentes en la mujer; los trastornos de abuso de sustancias son más frecuentes en hombres.

Hay cierta evidencia limitada de que el trastorno bipolar puede empeorar durante la fase premenstrual en algunas mujeres, tal y como la depresión unipolar empeora premenstrualmente. El embarazo no tiene un poder protector sobre los episodios de alteración del estado de ánimo del trastorno bipolar, y el posparto es un periodo de muy alto riesgo para que se desarrolle el primer episodio o una recurrencia depresiva, maniaca, mixta y episodios psicóticos. Hay pocos estudios empíricos acerca del trastorno bipolar en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas, pero hay datos que sostienen que las recurrencias del trastorno bipolar son más comunes durante la perimenopausia y que los estrógenos pueden estabilizar el estado de ánimo en mujeres perimenopáusicas con trastorno bipolar. Ningún estudio muestra qué intervenciones específicas hay que llevar a cabo en mujeres bipolares perimenopáusicas con síntomas vasomotores o en mujeres peri- o posmenopáusicas que presentan síntomas de inestabilidad anímica y que no están bajo terapia de sustitución de estrógenos. No se han hallado diferencias entre géneros en cuanto a la eficacia de los estabilizadores del humor, pero hay diferencias en efectos adversos, incluido el posible riesgo de síndrome del ovario poliquístico con amenorrea, hiperandrogenismo, aumento de peso y resistencia a la insulina con valproato en mujeres.

Durante el embarazo, la mayoría de los anticonvulsivantes y el litio están asociados a riesgo de toxicidad fetal. En algunos casos, este riesgo se puede mitigar con la coadministración de folato. Sin embargo, se debe ser prudente a la hora de considerar estabilizar a mujeres bipolares con antipsicóticos atípicos durante el embarazo. Si se decide interrumpir el tratamiento con estabilizadores del humor durante el embarazo, no se debe hacer de forma abrupta o se incrementará el riesgo de recurrencias.

Por supuesto, el no tratar una enfermedad bipolar tiene sus consecuencias también, como ya se expuso para la abstención de tratamiento en depresión unipolar durante el embarazo en el Capítulo 7, con los problemas principales señalados en la Tabla 7-13. Muchas de las consideraciones apuntadas en dicho capítulo se pueden aplicar también en el tratamiento de la mujer bipolar durante el embarazo, incluido lo referente a la decisión de mantener o retirar los estabilizadores del humor durante el embarazo, durante el periodo del posparto o durante la lactancia. Estas decisiones deberían tomarse en cada caso individualmente después de sopesar los riesgos y beneficios para cada paciente en particular. En general, se recomienda no estar en tratamiento con litio durante la lactancia, mientras que se puede considerar con precauciones el tratamiento con valproato, lamotrigina, carbamacepina o antipsicóticos atípicos, con un estrecho seguimiento del neonato y, si es necesario, tomando los niveles de fármaco en sangre de bebé.

## Niños, trastorno bipolar y estabilizadores del humor

Esta es una de las áreas más controvertidas de la psicofarmacología en la actualidad. Aunque este libro no se centra en la psicofarmacología infantil, aquí solo se mencionarán algunos puntos clave. Las controversias del tratamiento de la depresión unipolar en niños y adolescentes con antidepresivos ya se expusieron en el Capítulo 6 y 7. En el caso del trastorno bipolar incluso se debate si es una enfermedad que se pueda desarrollar en la infancia y si los síntomas atribuibles a un trastorno bipolar deberían ser siquiera tratados con potentes medicaciones psicotrópicas. En realidad, cada vez está más claro que las manías prepuberales y en adolescencia existen y son más frecuentes de lo que se ha estimado en el pasado; sin embargo, los síntomas son diferentes a los de la manía "clásica" en adultos. La manía prepuberal se caracteriza por una grave irritabilidad y ausencia de episodios diferenciados, aunque con "tormentas afectivas" periódicas con graves y persistentes explosiones de violencia, comportamiento agresivo e ira. Los síntomas tienden a ser crónicos y continuos más que episódicos y agudos. El humor rara vez es eufórico, pero hay altos niveles de hiperactividad y sobreactividad. Parece cada vez más evidente que la manía pediátrica no es tan infrecuente y que es difícil de diagnosticar y de diferenciar del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), de los trastornos de la conducta y de la desregulación del temperamento, una condición recientemente propuesta. Es más característico un curso crónico caracterizado predominantemente por humor irritable y manía mixta con depresión que la manía eufórica de curso episódico y bifásico. La manía de inicio en adolescencia es con más frecuencia de tipo eufórico pero aún así tiene síntomas más característicos de la de comienzo en la infancia que la de comienzo en la edad adulta. De hecho, "la manía mixta", que afecta del 20% al 30% de los adultos con manía bipolar, suele tener comienzo si se hace una historia retrospectiva en la infancia o adolescencia, con las características adicionales de tendencia a un curso crónico, mayores tasas de suicidio, pobre respuesta al tratamiento e historia más temprana de síntomas cognitivos indicativos de TDAH. De esta manera, la manía pediátrica puede desembocar en una manía mixta en la edad adulta. En la infancia, los síntomas de manía se solapan considerablemente con los de TDAH y se ha estimado que más de la mitad (y posiblemente más del 90%) de los pacientes con manía pediátrica tienen también TDAH. Esto no es solo debido a la "distraibilidad, hiperactividad motora y verborrea", síntomas diagnósticos que se solapan en ambos trastornos, sino a una verdadera comorbilidad. En tales pacientes, parece ser necesario estabilizar primero la manía antes de tratar el TDAH para obtener los mejores resultados, y también combinar estabilizadores del humor con los tratamientos del TDAH.

En la infancia, los trastornos de conducta también están fuertemente asociados a la manía. La mayoría de los pacientes con manía cumplen criterios para el diagnóstico de trastorno de la conducta, lo que hace esta asociación muy controvertida si da lugar al empleo de fármacos antipsicóticos en todos los niños con trastornos de la conducta. Sin embargo, hay diferencias entre los síntomas de ambos grupos, con inquietud física y pobre juicio de la realidad más común en los casos de trastornos de la conducta comórbidos con manía que en los casos de manía aislada. Finalmente, los trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de pánico con agorafobia, son frecuentemente comórbidos con la manía en la infancia.

Para el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes, las mejores opciones son las que han sido probadas en adultos, pero hay una llamativa falta de evidencia acerca de cómo tratar el trastorno bipolar en niños y adolescentes. Son necesarios más estudios acerca del empleo de los estabilizadores del humor en niños y adolescentes.

## Futuros estabilizadores del humor

Dado que los objetivos farmacológicos de los estabilizadores del humor no están bien desarrollados, los nuevos estabilizadores del humor tienden a partir de las mismas áreas que los fármacos actuales: concretamente, nuevos antipsicóticos y nuevos anticonvulsivos. La nueva investigación se está centrando también en nuevas formas para **bloquear la acción glutamatérgica o unirse a la zona de sigma-1** ($\sigma_1$). Tanto la quetamina como el dex-

trometorfano actúan en estas zonas y son tratados en el Capítulo 7 (ver también Figuras 7-90 a 7-94).

## Resumen

Los estabilizadores del humor han evolucionado significativamente en los últimos años. Estos incluyen agentes orientados a la manía, que la tratan y previenen sus recaídas, así como agentes orientados a la depresión, que tratan la depresión bipolar y previenen las recaídas depresivas. Hay numerosos agentes con diversos mecanismos de acción que actúan como estabilizadores del humor, especialmente el litio, diversos anticonvulsivantes y antipsicóticos atípicos. Sin embargo, por razones de escasa eficacia o tolerabilidad de los actuales estabilizadores del humor, la terapia combinada es la regla y la monoterapia con un estabilizador, la excepción. La evidencia está evolucionando para determinar cómo combinar agentes para aliviar todos los síntomas del trastorno bipolar y prevenir las fases, pero el tratamiento del trastorno bipolar sigue siendo más una cuestión de arte psicofarmacológico que de ciencia.

Capítulo

# 9 Trastornos de ansiedad y ansiolíticos


**Dimensiones sintomáticas en los trastornos de ansiedad** 388
¿Cuándo es la ansiedad un trastorno de ansiedad? 388
Solapamiento de síntomas de la depresión mayor y los trastornos de ansiedad 389
Solapamiento de síntomas de diferentes trastornos de ansiedad 391
**La amígdala y la neurobiología del miedo** 392
**Circuitos córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC) y la neurobiología de la preocupación** 395
**GABA y benzodiacepinas** 397
Subtipos de receptor $GABA_A$ 399
Benzodiacepinas como moduladores alostéricos positivos o PAMs 403
Benzodiacepinas como ansiolíticos 403
**Ligandos Alfa-2-delta como ansiolíticos** 403
**Serotonina y ansiedad** 405
**Hiperactividad noradrenérgica en la ansiedad** 406
**Condicionamiento del miedo *versus* extinción del miedo** 408
Condicionamiento del miedo 408
Nuevas estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad 411
**Tratamientos para subtipos de trastornos de ansiedad** 414
Trastorno de ansiedad generalizada 414
Trastorno de pánico 415
Trastorno de ansiedad social 416
Trastorno de estrés postraumático 417
**Resumen** 419


Este capítulo proporcionará una breve visión de conjunto de los trastornos de ansiedad y sus tratamientos. Se incluyen descripciones de cómo los diferentes subtipos de los trastornos de ansiedad se superponen entre sí y con el trastorno depresivo mayor. Las descripciones clínicas y los criterios formales para diagnosticar los subtipos de trastornos de ansiedad solo se mencionan superficialmente. El lector deberá consultar las fuentes estándar de referencia para este material. La explicación aquí presentada enfatizará cómo el descubrimiento del funcionamiento de varios circuitos cerebrales y neurotransmisores –especialmente aquellos centrados en la amígdala– afecta a nuestra comprensión del miedo y de la preocupación, síntomas que traspasan el espectro completo de los trastornos de ansiedad.

El objetivo de este capítulo es dar a conocer al lector ideas de los aspectos clínicos y biológicos de los trastornos de ansiedad para aclarar los mecanismos de acción de los diversos tratamientos para estos trastornos. Algunos de estos tratamientos se explican extensamente en otros capítulos. Para detalles de los mecanismos de los agentes ansiolíticos usados también para el tratamiento de la depresión (es decir, determinados antidepresivos), se remite al lector al Capítulo 7; para los agentes ansiolíticos usados también para dolor crónico (como ciertos anticonvulsivantes), se remite al lector al Capítulo 10. La discusión en este capítulo es a nivel conceptual, y no a nivel pragmático. El lector deberá consultar guías farmacológicas estándar (tales como *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*) para datos concretos sobre dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y otros aspectos relevantes para la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica.

## Dimensiones sintomáticas en los trastornos de ansiedad

### ¿Cuándo es la ansiedad un trastorno de ansiedad?

La ansiedad es una emoción normal en circunstancias amenazadoras y se considera que forma parte de la reacción evolutiva de supervivencia de "lucha o huida". Aunque puede ser normal o incluso adaptativo estar ansioso cuando un tigre dientes de sable (o su equivalente actual) nos está atacando, hay muchas circunstancias en las que la presencia de ansiedad constituye una mala adaptación

**Figura 9-1. Solapamiento del TDM y los trastornos de ansiedad.** Aunque los síntomas nucleares de los trastornos de ansiedad (ansiedad y preocupación) se diferencian de los síntomas principales de la depresión mayor (falta de interés y humor deprimido), existe un considerable solapamiento con el resto de los síntomas asociados a estos trastornos (compárese el *puzzle* de "los trastornos de ansiedad" de la derecha con el *puzzle* del "TDM" de la izquierda). Por ejemplo, la fatiga, las alteraciones del sueño y los problemas de concentración son comunes a ambos tipos de trastornos.

y un trastorno psiquiátrico. La idea de la ansiedad como un trastorno psiquiátrico está evolucionando rápidamente. Se caracteriza por el concepto de síntomas nucleares de miedo y preocupación excesivos (los síntomas en el centro de los trastornos de la ansiedad de la Figura 9-1) en comparación con la depresión mayor, la cual se caracteriza por síntomas nucleares de humor deprimido o pérdida de interés (síntomas en el centro del trastorno depresivo mayor en la Figura 9-1).

Los trastornos de ansiedad tienen un considerable solapamiento sintomático con la depresión mayor (véase estos síntomas alrededor de las características nucleares mostradas en la Figura 9-1), particularmente con las alteraciones del sueño, los problemas de concentración, la fatiga, y síntomas psicomotores/de excitación. Cada trastorno de ansiedad tiene además una gran cantidad de síntomas que se solapan con otros trastornos de ansiedad (de la Figura 9-2 a la 9-5). Los trastornos de ansiedad conllevan además una gran comorbilidad, no solo con la depresión mayor sino también entre ellos, ya que muchos pacientes tienen con el tiempo un segundo o incluso un tercer trastorno de ansiedad concomitante. Finalmente, los trastornos de ansiedad son con frecuencia comórbidos de otras muchas patologías como el abuso de sustancias, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, el trastorno bipolar, trastornos del dolor, trastornos del sueño, y más.

¿Qué es, por tanto, un trastorno de ansiedad? Todos estos trastornos parecen mantener las características nucleares de alguna forma de ansiedad o miedo unida a alguna forma de preocupación, pero con el tiempo su historia natural los transforma de uno en otro, evolucionan hacia una expresión sindrómica completa de los síntomas de los trastornos de ansiedad (Figura 9-1) y después, descienden a niveles subsindrómicos solo para reaparecer otra vez como el trastorno de ansiedad original, un trastorno de ansiedad diferente (de la Figura 9-2 a la 9-5) o una depresión mayor (Figura 9-1). Si todos los trastornos de ansiedad comparten síntomas nucleares de miedo y preocupación (Figura 9-1 y 9-6) y, como se explica más tarde en este capítulo, todos se tratan básicamente con los mismos fármacos, incluyendo muchos de los fármacos que tratan la depresión mayor, la pregunta que surge es: ¿cuál es la diferencia entre un trastorno de ansiedad y otro?, o también: ¿cuál es la diferencia entre la depresión mayor y los trastornos de ansiedad? ¿Todos estos conceptos realmente diferencian trastornos o son simplemente diferentes aspectos de la misma enfermedad?

## Solapamiento de síntomas de la depresión mayor y los trastornos de ansiedad

Aunque los síntomas nucleares de la depresión mayor (ánimo deprimido o pérdida de interés) difieren de los síntomas nucleares de los trastornos de ansiedad (ansiedad/miedo y preocupación), existe un gran solapamiento de los otros síntomas considerados diagnósticos de un episodio depresivo mayor y de distintos trastornos de an-

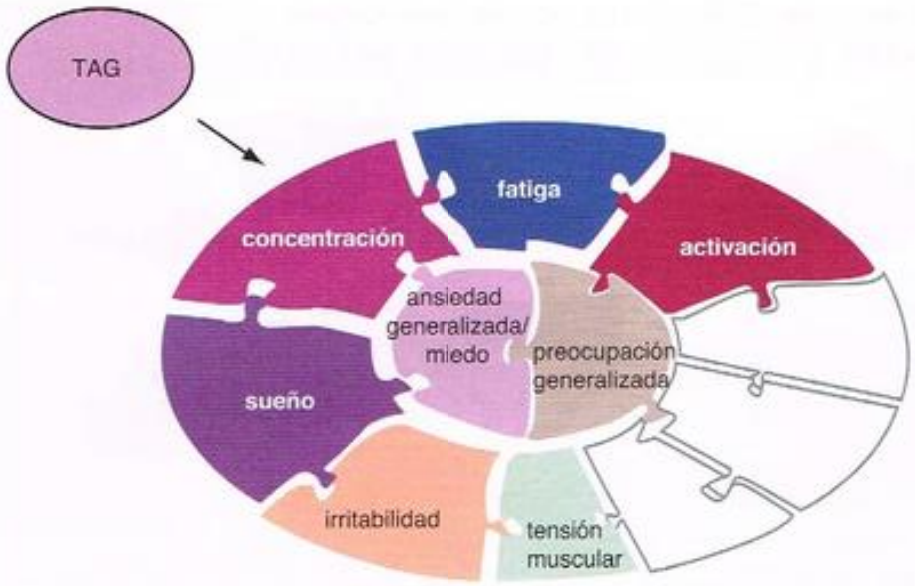



**Figura 9-2. Trastorno de ansiedad generalizada (TAG).** Aquí se muestran los síntomas típicamente asociados al TAG. Estos incluyen los síntomas nucleares de ansiedad generalizada y preocupación así como incremento de la excitación, fatiga, dificultades de concentración, problemas de sueño, irritabilidad y tensión muscular. Algunos de estos síntomas, incluyendo los síntomas nucleares, también se presentan en otros trastornos de ansiedad.

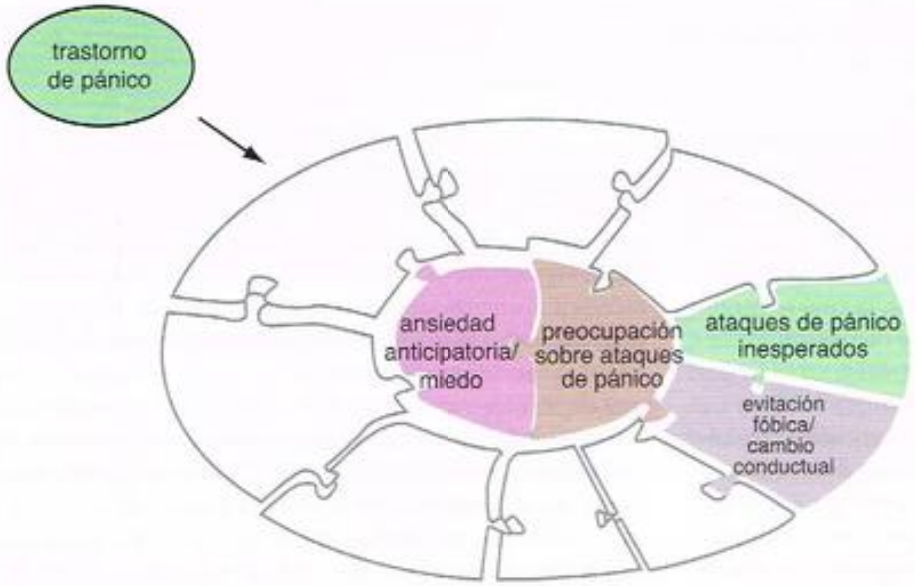



**Figura 9-3. Trastorno de pánico.** Aquí se muestran lo síntomas característicos de los trastornos de pánico e incluyen los síntomas principales de ansiedad anticipatoria así como preocupación por los ataques de pánico; los síntomas asociados son los inesperados ataques de pánico en sí mismos y la evitación fóbica u otros cambios conductuales asociados a la preocupación por los ataques de pánico.

siedad (Figura 9-1). Estos síntomas solapados incluyen problemas de sueño, concentración, y fatiga además de síntomas psicomotores/de excitación (Figura 9-1). Es por tanto fácil de ver cómo la ganancia o la pérdida de tan sólo unos pocos síntomas adicionales puede transformar un episodio depresivo mayor en un trastorno de ansiedad (Figura 9-1) o un trastorno de ansiedad en otro (Figuras 9-2 a 9-5).

Desde un punto de vista terapéutico, el diagnóstico específico dentro de este espectro de trastornos puede ser poco relevante (Figuras 9-1 a la 9-5). Es decir, los tratamientos psicofarmacológicos pueden no ser muy diferentes para un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor más síntomas de ansiedad (pero no un trastorno de ansiedad) respecto a un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor más un trastorno de ansiedad comórbido con todos los criterios de síntomas de ansiedad. Aunque puede ser útil hacer diagnósticos específicos para seguir a los pacientes en el tiempo y para documentar la evolución de los síntomas, el énfasis desde un punto de vista psicofarmacológico para los pacientes con cualquiera de estos trastornos se centra cada vez más en disponer de una estrategia terapéutica basada en los síntomas, ya que el cerebro no está organizado según el DSM, sino según circuitos con una localización topo-

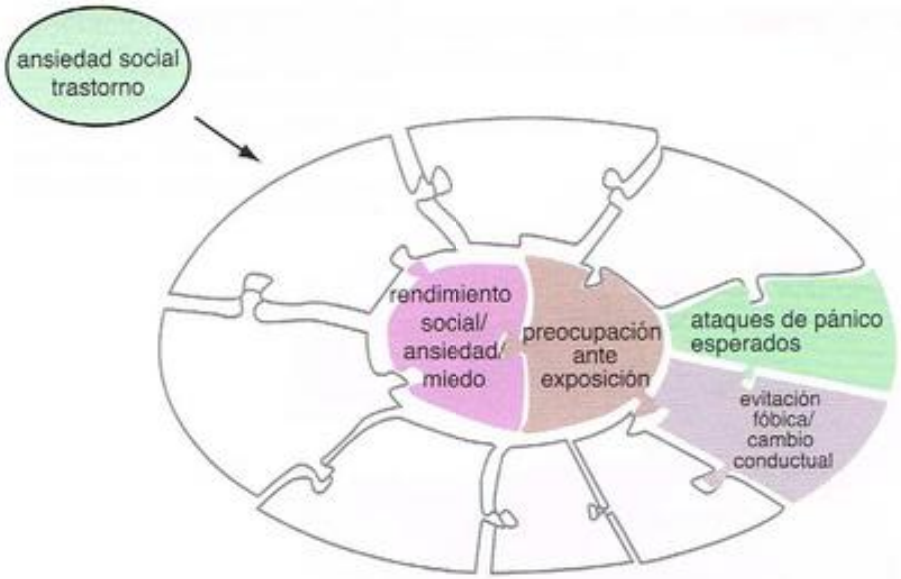



**Figura 9-4. Trastorno de ansiedad social.** Los síntomas del trastorno de ansiedad social aquí mostrados incluyen los síntomas nucleares de ansiedad o miedo ante el rendimiento social, más la preocupación ante una exposición social. Los síntomas asociados son los ataques de pánico que son predecibles y esperados en determinadas situaciones sociales así como la evitación fóbica de esas situaciones.

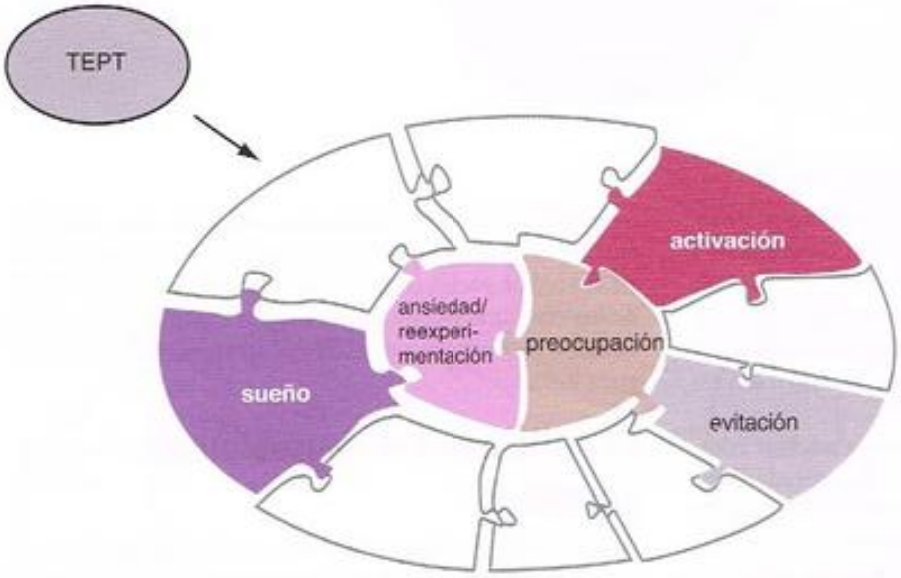



**Figura 9-5. Trastorno de estrés postraumático (TEPT).** Aquí se muestran los síntomas característicos del TEPT. Estos incluyen los síntomas nucleares de ansiedad mientras que el evento traumático está siendo reexperimentado así como preocupación por tener los otros síntomas del TEPT, tales como incremento de la excitación y respuestas de sobresalto, dificultades de sueño incluyendo pesadillas, y conductas evitativas.

gráfica de función. Es decir, tratamientos específicos pueden ser adaptados a un paciente concreto deconstruyendo cualquier trastorno que el paciente tenga en una lista de los síntomas específicos que el paciente está experimentando (ver de las Figuras 9-2 a la 9-5) y después uniendo estos síntomas a hipotéticos circuitos cerebrales disfuncionales regulados por neurotransmisores específicos con objeto de seleccionar racionalmente y combinar tratamientos psicofarmacológicos para eliminar todos los síntomas y llevar al paciente a la remisión.

## Solapamiento de síntomas de diferentes trastornos de ansiedad

Aunque hay distintos criterios diagnósticos para los diferentes trastornos de ansiedad (de la Figura 9-2 a la 9-5), están en cambio continuo, y muchos ni siquiera consideran el trastorno obsesivo-compulsivo como trastorno de ansiedad (el TOC se trata en el Capítulo 14 sobre impulsividad).Todos ellos tienen síntomas de ansiedad/miedo que se solapan con preocupación (Figura 9-6). Se ha conseguido un progreso considerable al entender el circuito

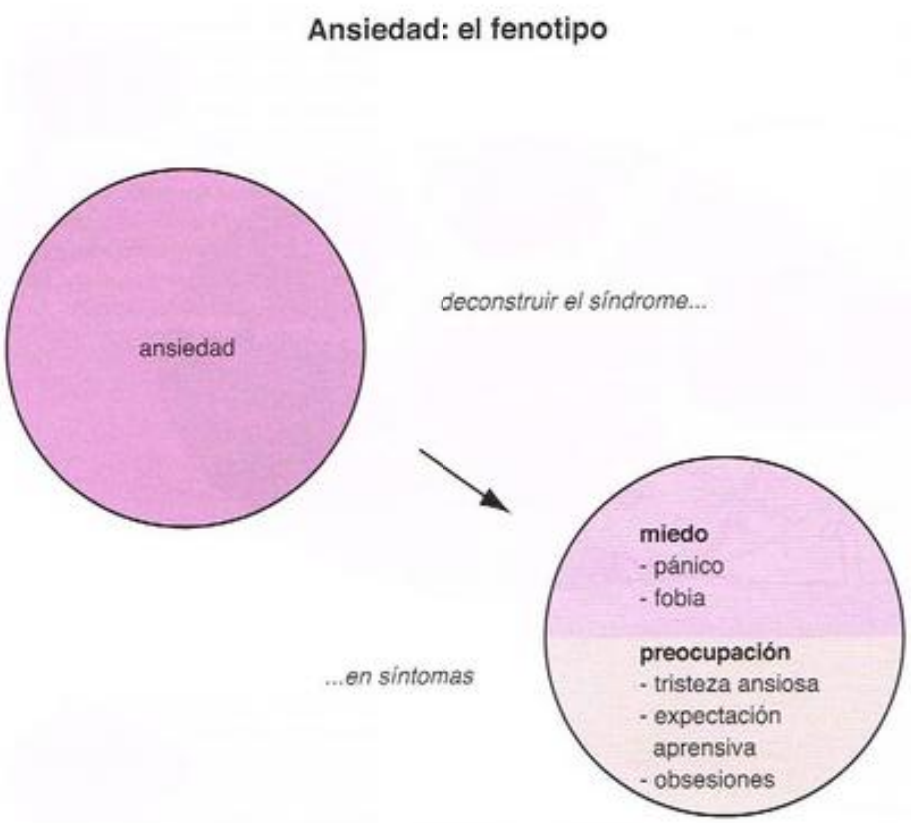



**Figura 9-6. Ansiedad: el fenotipo.** La ansiedad puede deconstruirse, o descomponerse, en los dos síntomas principales de miedo y preocupación. Estos síntomas están presentes en todos los trastornos de ansiedad, aunque lo que los desencadena puede ser distinto de un trastorno a otro.

que hay en la base de los síntomas nucleares de la ansiedad/miedo basado en una explosión de la investigación neurobiológica de la amígdala (Figuras 9-7 a 9-14). A lo largo del resto de este capítulo se describen las relaciones entre la amígdala, los circuitos del miedo, y los tratamientos para los síntomas de ansiedad y miedo dentro del espectro de los trastornos de ansiedad.

La preocupación es el segundo síntoma nuclear compartido en el espectro de los trastornos de ansiedad (Figura 9-7). Este síntoma está hipotéticamente relacionado con el funcionamiento de los circuitos córtico-estriado-talámico-corticales (CETC). Las relaciones entre los circuitos CETC, "circuitos de la preocupación", y los tratamientos para el síntoma de la preocupación dentro del espectro de los trastornos de ansiedad se explican también en este capítulo (ver también Figuras 9-15 a la 9-17, 9-26 y 9-29). Veremos que lo que diferencia un trastorno de ansiedad de otro puede no ser la localización anatómica ni los neurotransmisores que regulan el miedo y la preocupación (Figura 9-6 y Figura 9-7) sino más bien la naturaleza específica del mal funcionamiento de estos mismos circuitos en diversos trastornos de ansiedad. Es decir, en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el mal funcionamiento de los circuitos de preocupación en la amígdala y CSTC podría ser hipotéticamente persistente, y sin remisión, pero no grave (Figura 9-2), mientras el mal funcionamiento puede ser teóricamente intermitente pero catastrófico de una forma inesperada en el trastorno de pánico (Figura 9-3) o de forma esperada en ansiedad social (Figura 9-4). El mal funcionamiento de los circuitos puede ser de origen traumático y condicionado en trastorno de estrés postraumático (TEPT: Figura 9-5).

## La amígdala y la neurobiología del miedo

La amígdala, un centro cerebral con forma de almendra localizado cerca del hipocampo, tiene importantes conexiones anatómicas que le permiten integrar información sensitiva y cognitiva y después determinar si habrá una respuesta de miedo. Específicamente, el afecto o sentimiento de miedo puede ser regulado a través de las conexiones recíprocas que la amígdala comparte con áreas clave del córtex prefrontal que regulan emociones, a saber el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior (Figura 9-8). No obstante, el miedo no es solo un sentimiento. La respuesta de miedo puede incluir también respuestas motoras. Dependiendo de las circunstancias y del temperamento del individuo, esas respuestas motoras pueden ser de lucha, de huida o de paralizarse en el lugar. Las respuestas motoras del miedo están reguladas en parte por conexiones entre la amígdala y el área gris periacueductal del tronco cerebral (Figura 9-9).

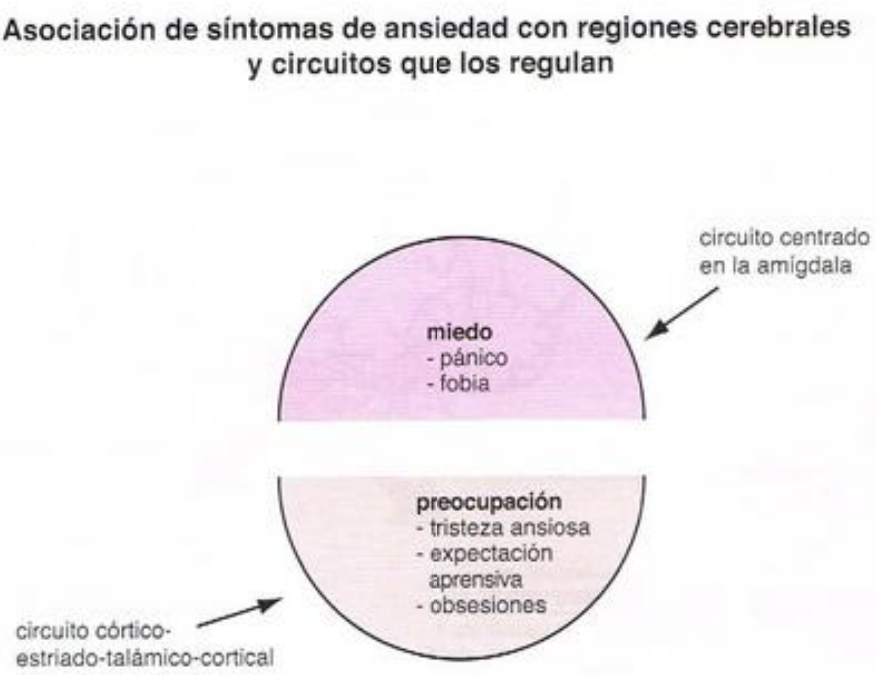



**Figura 9-7. Uniendo síntomas de ansiedad con circuitos.** La ansiedad y los síntomas de miedo (ej., pánico, fobias) se regulan por un circuito centrado en la amígdala. La preocupación, por otro lado, se regula por un circuito córtico-estriado-talámico-cortical (CETC). Estos circuitos pueden intervenir en todos los trastornos de ansiedad, con los diferentes fenotipos reflejándose no en un único circuito sino más bien en un mal funcionamiento divergente en esos circuitos.

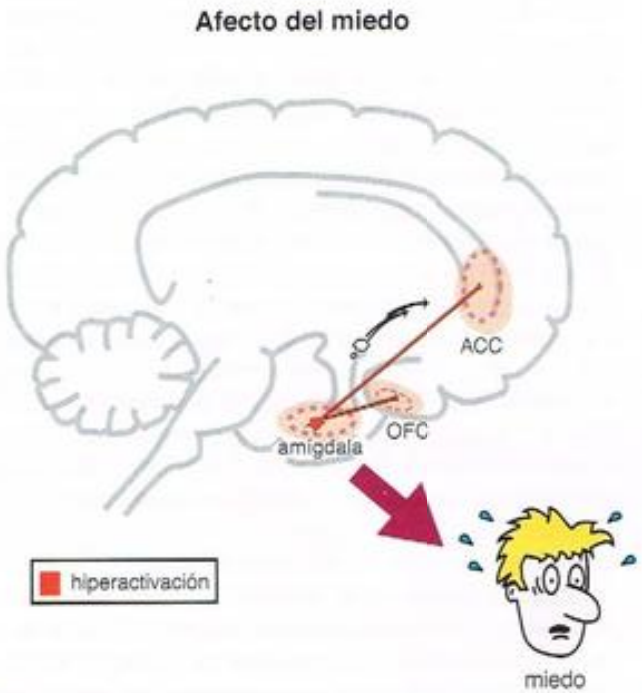



**Figura 9-8. Afecto del miedo.** Los sentimientos del miedo están regulados por conexiones recíprocas entre la amígdala y el córtex cingulado anterior (ACC) y la amígdala y el córtex orbitofrontal (OFC). Específicamente, es posible que la hiperactivación de estos circuitos produzca los sentimientos del miedo.

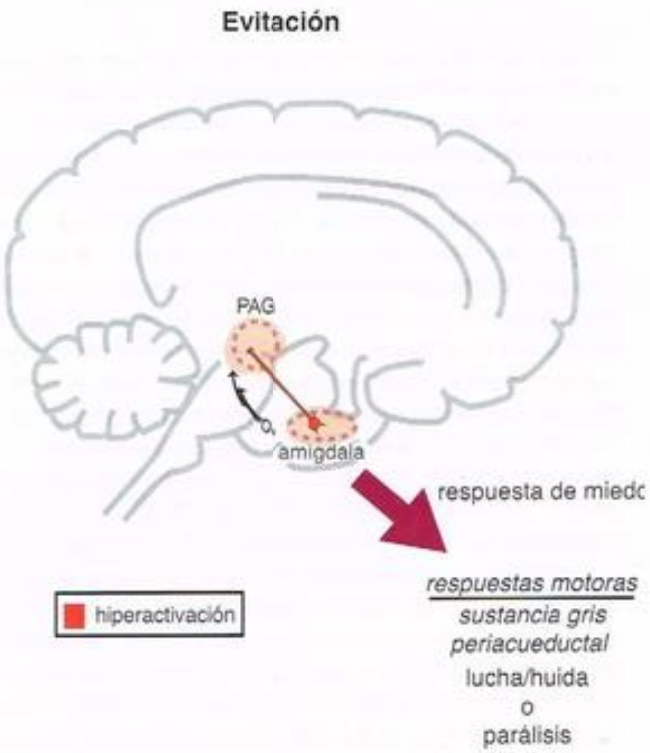



**Figura 9-9. Evitación.** Los sentimientos de miedo pueden ser expresados mediante conductas como la evitación, que es parcialmente regulada por conexiones recíprocas entre la amígdala y la sustancia periacueductal gris (PAG). La evitación en este sentido es una respuesta motora y puede ser análoga a paralizarse bajo una amenaza. Otras respuestas motoras son luchar o escaparse (huir) para sobrevivir a las amenazas del entorno.

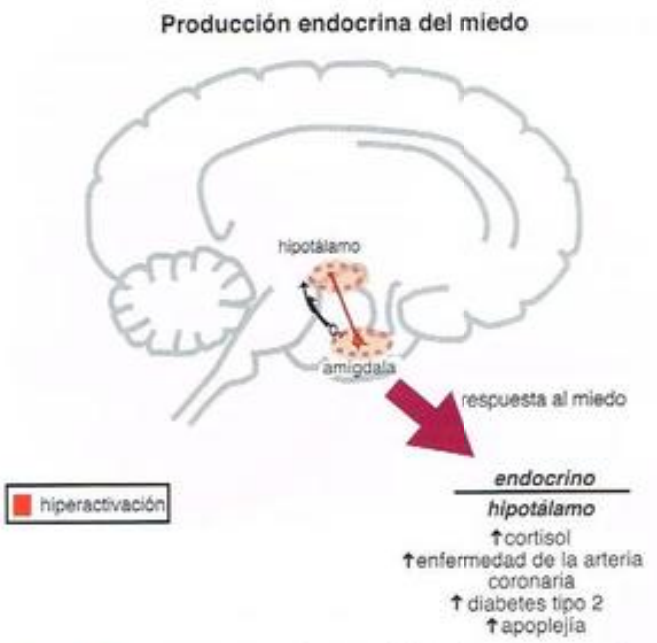



**Figura 9-10. Producción endocrina del miedo.** La respuesta de miedo puede caracterizarse, en parte, por efectos endocrinos tales como incrementos del cortisol, que ocurre por la activación por la amígdala del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Una activación prolongada del HPA y la liberación del cortisol pueden tener implicaciones significativas en la salud, tales como riesgo incrementado de daño arterial coronario, diabetes tipo 2 y apoplejía.

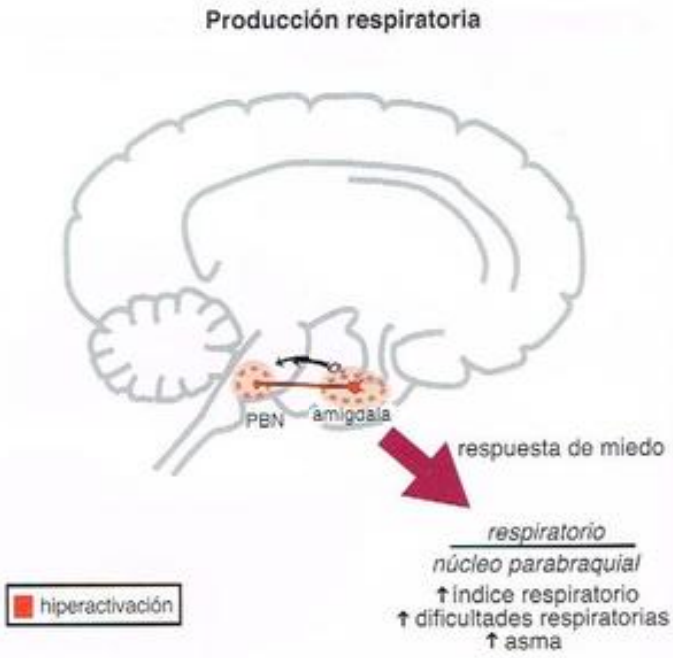



**Figura 9-11. Producción respiratoria.** Durante una respuesta de miedo pueden ocurrir cambios en la respiración; estos cambios están regulados por la activación del núcleo parabraquial (NPB) mediante la amígdala. Una activación inapropiada o excesiva del NPB puede llevar no solo a incrementos en el índice respiratorio, sino también a síntomas como dificultades respiratorias, exacerbación del asma, o sensación de asfixia.

Hay también reacciones endocrinas que acompañan al miedo, en parte debido a conexiones entre la amígdala y el hipotálamo, provocando cambios en el eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA) y por tanto en los niveles de cortisol. Un aumento rápido del cortisol puede aumentar la supervivencia cuando la persona se encuentra ante una amenaza real pero de corta duración. No obstante, una activación crónica y persistente de este aspecto de la respuesta del miedo puede llevar al incremento de la comorbilidad médica, lo que incluye tasas incrementadas de enfermedad arterial coronaria, diabetes tipo 2 e infarto cerebral (Figura 9-10), y potencialmente también atrofia hipocampal (Capítulo 6, Figura 6-39). La respiración también puede cambiar durante una respuesta de miedo, regulada en parte mediante la conexión entre la amígdala y el núcleo parabraquial del tronco cerebral (Figura 9-11). Una respuesta adaptativa al miedo es acelerar la frecuencia respiratoria en el curso de una reacción de lucha/huida para aumentar la supervivencia; en exceso, no obstante, esto puede llevar a síntomas indeseables de respiración entrecortada, exacerbación del asma, o a una falsa sensación de asfixia (Figura 9-11) –todos los cuales son comunes durante la ansiedad y especialmente durante ataques de ansiedad como los ataques de pánico.

El sistema nervioso autónomo está en consonancia con el miedo y es capaz de provocar respuestas –tales como incrementar el pulso y la tensión sanguínea para las reacciones de lucha/huida y la supervivencia durante amenazas reales– del sistema cardiovascular. Estas respuestas autonómicas y cardiovasculares están mediadas por conexiones entre la amígdala y el *locus coeruleus,* donde se ubican los cuerpos celulares noradrenérgicos (Figura 9-12; las neuronas noradrenérgicas se explican en el Capítulo 6 y las neuronas y vías noradrenérgicas se ilustran en la Figura 6-25 a 6-30, y 6-32). Cuando las respuestas autonómicas son repetitivas –esto es, cuando son provocadas de forma inapropiada o crónica como parte de un trastorno de ansiedad,– esto puede incrementar ocasionalmente el riesgo de arteriosclerosis, isquemia cardiaca, hipertensión, infarto de miocardio, e incluso muerte súbita (Figura 9-12). Estar "muerto de miedo" puede no siempre ser una exageración o una forma de hablar… Finalmente, la ansiedad puede ser provocada internamente por recuerdos traumáticos almacenados en el hipocampo y activados por conexión con la amígdala (Figura 9-14), especialmente en circunstancias como el trastorno por estrés postraumático.

El procesamiento de la respuesta del miedo es regulado por las numerosas conexiones neuronales que fluyen dentro y fuera de la amígdala. Cada conexión utiliza neurotransmisores específicos que actúan en receptores específicos (Figura 9-14). Lo que se sabe de estas conexiones es que no solo intervienen varios neurotransmisores en la producción de síntomas de ansiedad en el nivel de la amígdala, sino que numerosos fármacos ansiolíticos tienen acciones en estos sis-

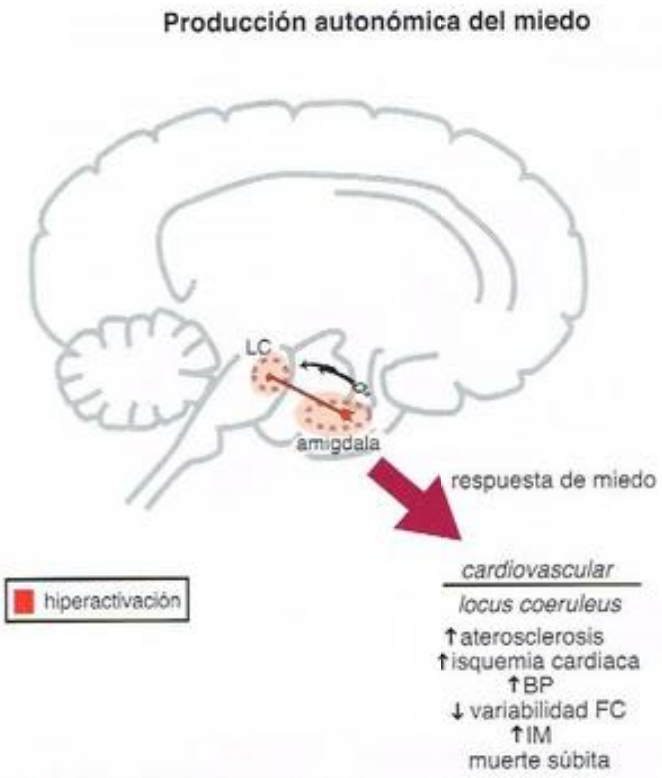



**Figura 9-12. Respuesta autonómica del miedo.** Las respuestas autonómicas están típicamente asociadas con sentimientos de miedo. Estas incluyen incrementos en la frecuencia cardiaca (FC) y en la tensión arterial (TA), las cuales se regulan por conexiones recíprocas entre la amígdala y el locus coeruleus (LC). Una activación prolongada de este circuito puede llevar a un incremento del riesgo de arteriosclerosis, isquemia cardiaca, cambios en la TA, variabilidad decreciente de la FC, infarto de miocardio (IM), o incluso muerte súbita.

**Figura 9-13. Hipocampo y reexperimentación.** La ansiedad puede desencadenarse no solo por un estímulo externo sino también por la memoria individual. Las memorias traumáticas almacenadas en el hipocampo pueden activar la amígdala, provocando a la amígdala, de hecho, activar otras regiones cerebrales y generar una respuesta de miedo. Esto es llamado reexperimentación y es una característica particular del trastorno de estrés postraumático.

temas de neurotransmisores específicos para aliviar los síntomas de ansiedad y de miedo (Figura 9-14). Los reguladores neurobiológicos de la amígdala, incluyendo los neurotransmisores GABA, 5HT y NE, los canal de calcio sensibles a voltaje, y los ansiolíticos que actúan sobre estos neurotransmisores para mediar sus acciones terapéuticas, son expuestos específicamente más adelante en este capítulo.

## Circuitos córtico-estriado-talámico-cortical (CSTC) y la neurobiología de la preocupación

### Dopamina y nacer preocupados

El segundo síntoma nuclear de los trastornos de ansiedad, preocupación, implica a otro circuito único (Figura 9-15). La preocupación, que puede incluir tristeza ansiosa, expectativas aprensivas, pensamiento catastrófico, y obsesiones, está relacionada con los circuitos de *feedback* córtico-estriado-talámico-corticales en el córtex prefrontal (Figuras 9-15 y 9-16). Algunos expertos creen que hay circuitos de *feedback* CSTC similares que regulan los síntomas asociados de cavilaciones, obsesiones y delirios, todos síntomas correspondientes a pensamientos recurrentes. Varios neurotransmisores y reguladores modulan estos circuitos, incluyendo serotonina, GABA, dopamina, norepinefrina, glutamato, y canales iónicos sensibles a voltaje (Figura 9-15). Algunos de estos neurotransmisores tienen funciones reguladoras solapadas con los neurotransmisores y reguladores que modulan la amígdala (Figura 9-14). Dado que diferentes genotipos para la enzima COMT (catecol-*O*-metil-transferasa) regulan la disponibilidad del neurotransmisor dopamina en el córtex prefrontal, las diferencias en la disponibilidad de dopamina pueden afectar al riesgo de padecer preocupación y trastornos de ansiedad y pueden determinar si se "nace preocupado" y vulnerable a desarrollar un trastorno de ansiedad, particularmente bajo estrés (Figura 9-17).

### Los que luchan *versus* los que se preocupan

En el Capítulo 4, fue analizado el impacto de las variantes genéticas del COMT en el funcionamiento cognitivo en relación con la esquizofrenia. Específicamente, los controles normales con la variante *Met* de la COMT tienen un procesamiento de la información más eficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) durante una tarea cognitiva tal como el *test n-back*. Estos sujetos tienen menor actividad de COMT debido a su variante genética específica de la enzima, niveles más elevados de dopamina, y presumiblemente mejor procesamiento de la información durante tareas de funcionamiento ejecutivo que requieren de circuitos en el CPFDL. Debido a un procesa-

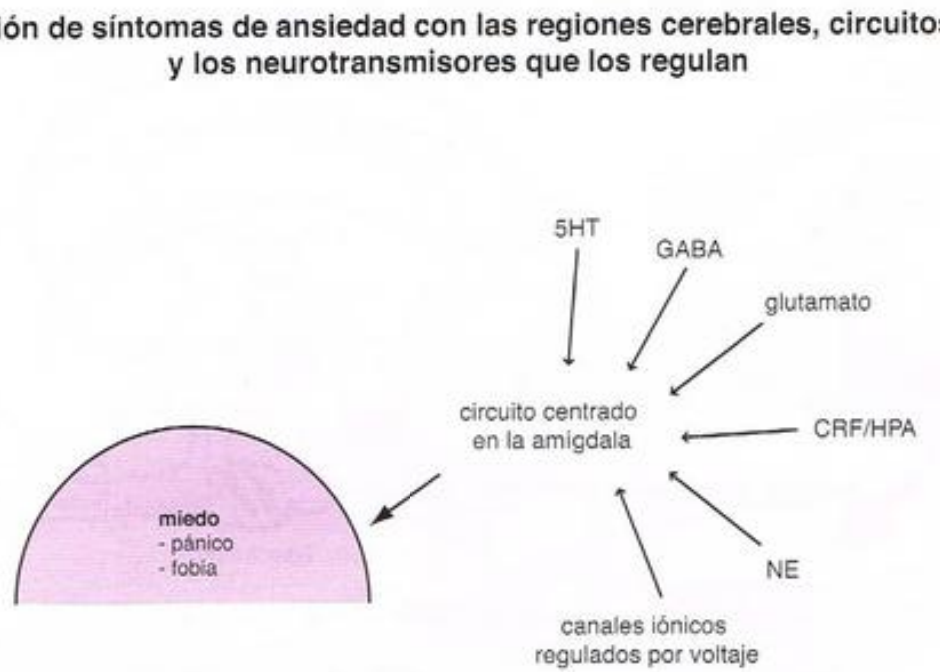



**Figura 9-14. Unión de síntomas de ansiedad a circuitos y a neurotransmisores.** Los síntomas de ansiedad/miedo están relacionados con una disfunción de los circuitos centrados en la amigdala; los neurotransmisores que regulan estos circuitos incluyen serotonina (5HT), ácido γ-aminobutírico (GABA), glutamato, factor de liberación de corticotropina (CRF) y norepinefrina (NE), entre otros. Además, los canales iónicos regulados por voltaje intervienen en la neurotransmisión dentro de estos circuitos.

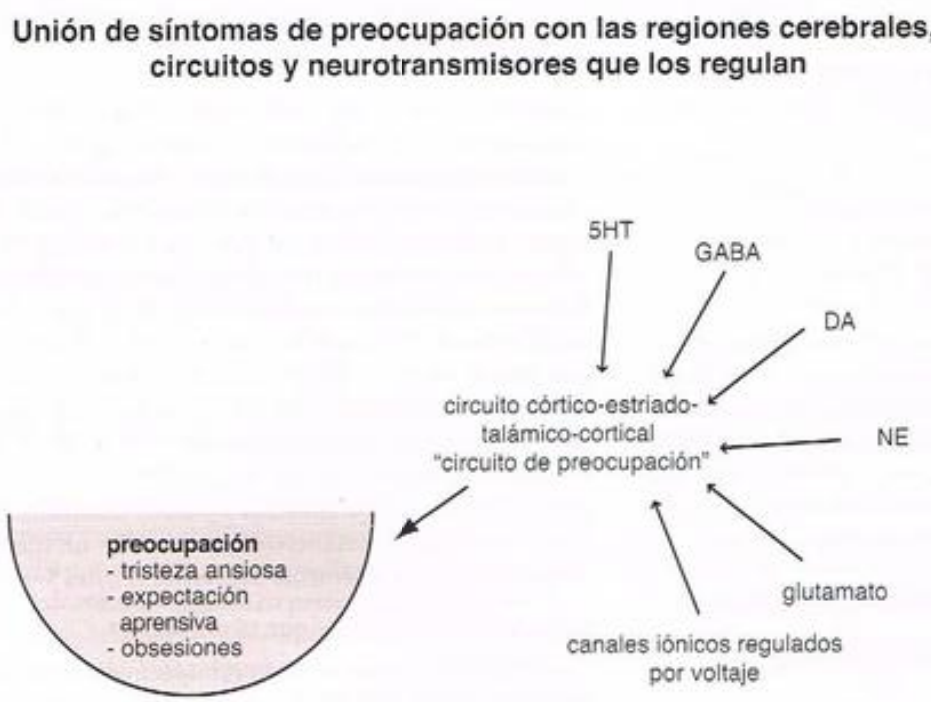



**Figura 9-15. Unión de síntomas de preocupación con circuitos y neurotransmisores.** Los síntomas de preocupación están asociados con un malfuncionamiento de los circuitos córtico-estriado-talámico-corticales, los cuales se regulan por serotonina (5HT), ácido γ-aminobutírico (GABA), dopamina (DA), norepinefrina (NE), glutamato, y canales iónicos dependientes de voltaje.

miento cognitivo de la información más eficiente, dichos sujetos además tienen un riesgo menor de sufrir esquizofrenia que sujetos que son portadores *Val* de COMT (Figura 4-44).

A primera vista, parecería que todas las ventajas biológicas son para aquellos con la variante *Met* de COMT. No obstante, esto no es necesariamente verdad cuando se trata de procesar factores de estrés que originan liberación de dopamina. Con el genotipo *Met* y su baja actividad de COMT, y elevados niveles de dopamina, los factores de estrés pueden producir una excesiva actividad dopaminérgica, la cual produce una disrupción del procesamiento de la información bajo estrés y crea síntomas de ansiedad y preocupación (son los "nacidos preocupados"). Bajo estrés, por tanto, parece que los portadores *Val* de COMT tienen una superior actividad enzimática y menores niveles de dopamina, lo que les permite gestionar el aumento de dopamina que acompaña al estrés,

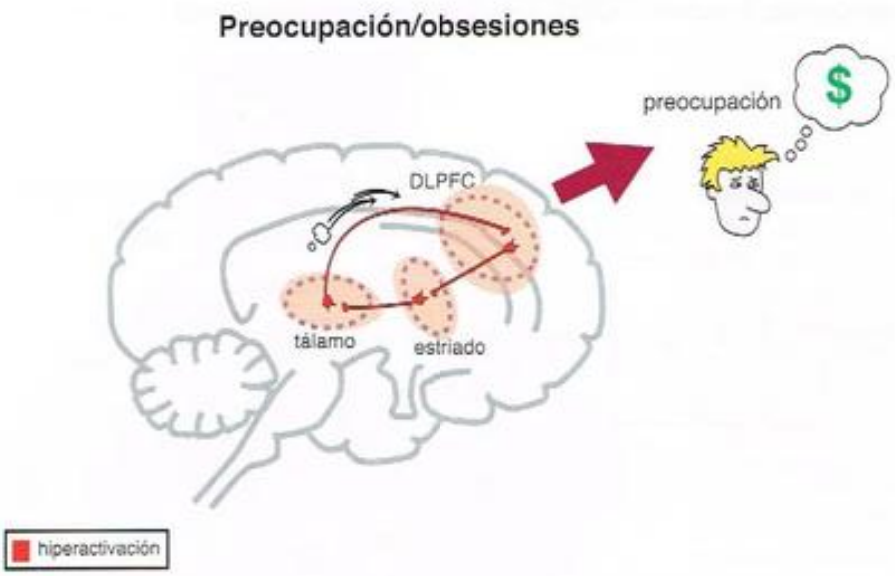



**Figura 9-16. Circuito de la preocupación y las obsesiones.** Aquí se muestra un circuito córtico-estriado-talámico-cortical que se origina y finaliza en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). Una sobreactivación de este circuito puede llevar a la preocupación o a obsesiones.

optimizando su procesamiento de información; por lo tanto son "guerreros" que no tienen miedo ni están preocupados bajo estrés. La dopamina es solo uno de los reguladores potenciales de los circuitos de preocupación y CSTC.

## GABA y benzodiacepinas

El GABA (ácido γ-aminobutírico) es uno de los neurotransmisores claves involucrados en la ansiedad y en la acción ansiolítica de muchos fármacos empleados para tratar el espectro de los trastornos de ansiedad. El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro y normalmente cumple un importante papel regulador reduciendo la actividad de muchas neuronas, incluyendo aquellas de la amígdala y de los circuitos CETC. Las benzodiacepinas, quizá los ansiolíticos mejor conocidos y más extensamente utilizados, actúan aumentando las acciones del GABA a nivel de la amígdala y del córtex prefrontal en los circuitos CETC para aliviar la ansiedad. Para entender cómo el GABA regula los circuitos cerebrales en la ansiedad y cómo las benzodiacepinas ejercen sus acciones ansiolíticas, es importante entender el sistema de neurotransmisión de GABA, su síntesis, y cómo termina su acción en la sinapsis, y también las propiedades de los receptores de GABA (Figura 9-18 a 9-24).

Específicamente, el GABA es producido, o sintetizado, a partir del aminoácido glutamato (ácido glutámico) mediante las acciones de la enzima ácido glutámico decarboxilasa (TAG) (Figura 9-18). Una vez formado en las neuronas presinápticas, el GABA es transportado dentro de vesículas sinápticas mediante transportadores vesiculares de aminoácidos inhibidores (VIAATs), donde se almacena el GABA hasta que es liberado a la sinapsis durante la neurotransmisión inhibidora (Figura 9-18). Las acciones sinápticas del GABA se terminan mediante el transportador presináptico del GABA (GAT), también conocido como bomba recaptadora del GABA (Figura 9-19), análogo a transportadores similares para otros neurotransmisores explicados en este texto. La acción del GABA puede también terminarse mediante la enzima GABA transaminasa (GABA-T), que convierte al GABA en una sustancia inactiva (Figura 9-19).

Hay tres tipos principales de receptores GABA y numerosos subtipos de receptores GABA. Los principales tipos son los receptores $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$ (Figura 9-20). Los receptores $GABA_A$ y $GABA_C$ son canales iónicos regulados por ligando y son parte de un complejo macromolecular que forma un canal inhibitorio del cloro (Figura 9-21). Distintos subtipos de receptores $GABA_A$ son objetivos de benzodiacepinas, sedantes hipnóticos barbitúricos, y/o alcohol (Figura 9-21) e intervienen en la neurotransmisión inhibitoria tanto tónica como fásica en la sinapsis del GABA (Figura 9-22). El papel fisiológico de los receptores $GABA_C$ no está aún claro, pero no parecen ser objetivo de las benzodiacepinas. Los receptores $GABA_B$, por el contrario, son miembros de una clase diferente de receptores, a saber, receptores ligados a proteína G. Los receptores $GABA_B$ pueden unirse a canales de calcio y/o potasio y pueden intervenir en el dolor, la memoria, el ánimo y otras funciones del SNC.

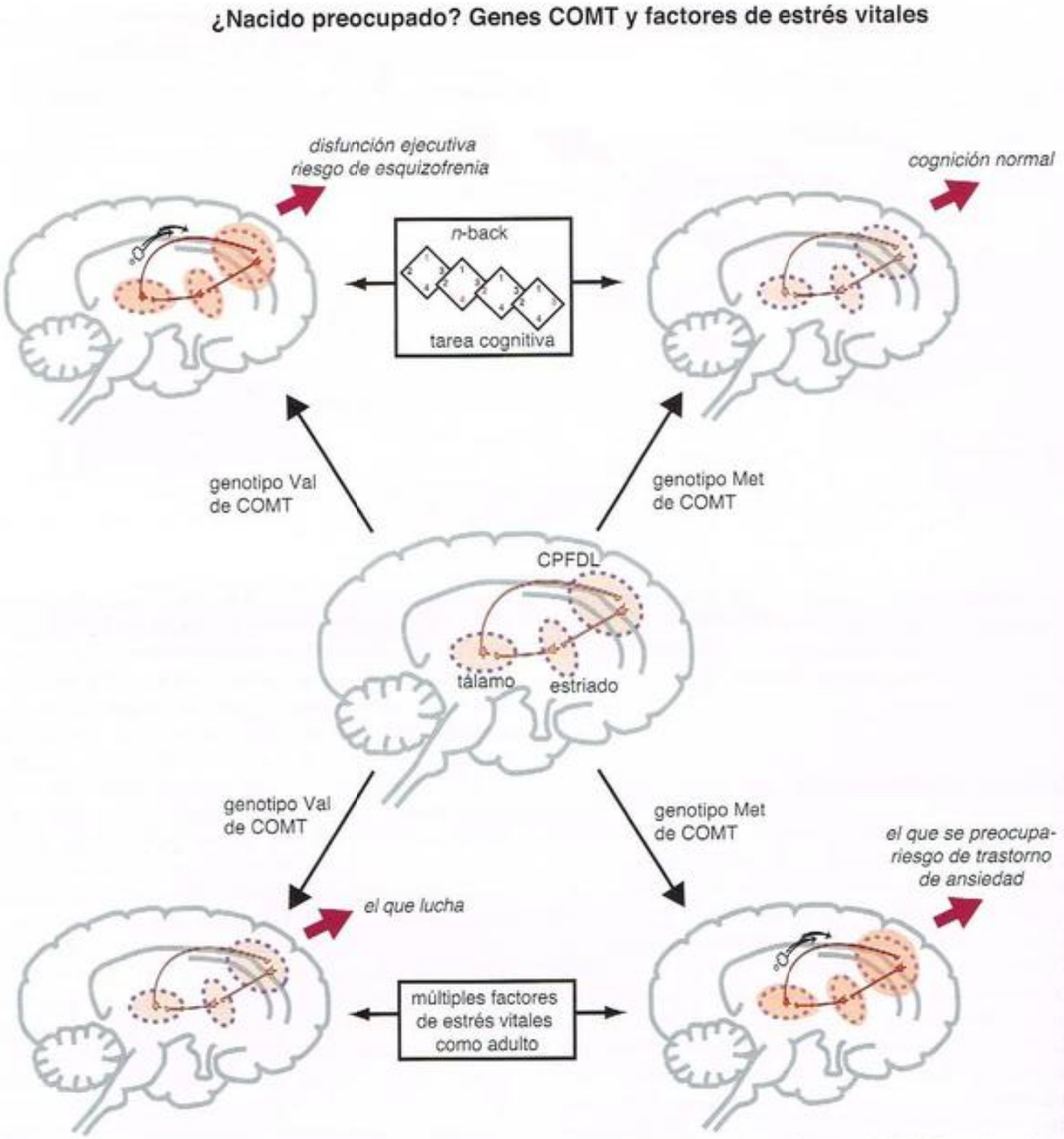



**Figura 9-17. Genes COMT y factores de estrés vitales.** La actividad en el circuito córtico-estriado-talámico-cortical (CSTC) puede variar durante la ejecución de tareas cognitivas dependiendo de la variante de catecol-O-metil-transferasa (COMT) que tiene un individuo (porción superior de la figura). Por tanto, aquellos con el genotipo Met del COMT (por ej., aquellos que tienen menor actividad COMT y por tanto mayores niveles de dopamina) pueden tener una activación "normal" y no tener problemas con la realización de una tarea cognitiva, mientras que aquellos con el genotipo Val pueden presentar un procesamiento cognitivo ineficaz de la información, requieren una hiperactivación de este circuito, y realizan potencialmente más errores durante la misma tarea. Estos últimos individuos pueden incluso presentar un riesgo incrementado de padecer esquizofrenia. De manera similar, la variante COMT que tiene un individuo puede afectar a la respuesta al estrés, ya que el circuito CETC también regula la preocupación. En este caso, no obstante, el genotipo beneficiado puede revertirse. Es decir, dado que los individuos con el genotipo Met tienen menor actividad COMT y por tanto mayores niveles de dopamina, la liberación de dopamina en respuesta al estrés puede ser excesiva y contribuir a la preocupación y riesgo de padecer trastornos de ansiedad. Aquellos individuos con el genotipo Val, por otro lado, pueden ser menos reactivos al estrés porque el COMT puede destruir el exceso de dopamina.

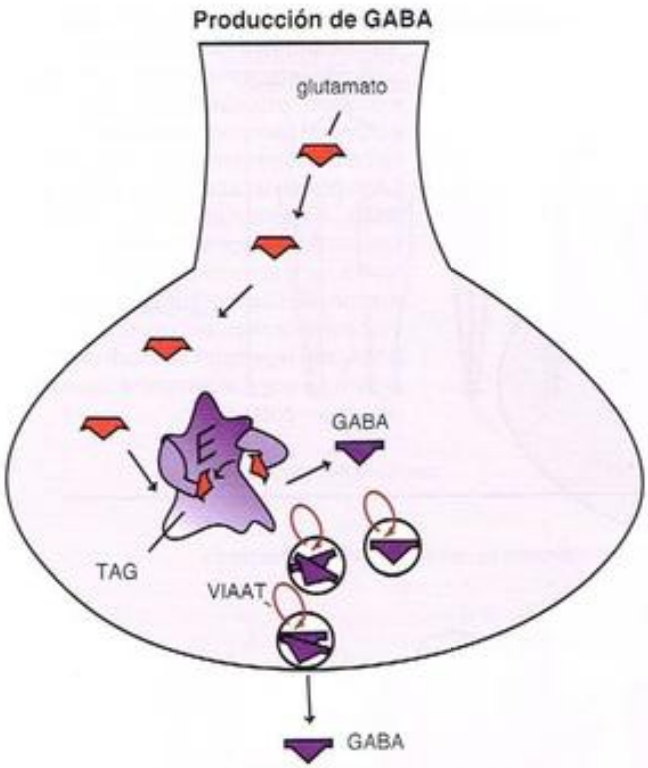



**Figura 9-18. Genes COMT y factores de estrés vitales.** El aminoácido glutamato, un precursor del GABA, es convertido a GABA mediante el enzima ácido glutámico descarboxilasa (TAG). Después de la síntesis, el GABA es transportado dentro de vesículas sinápticas mediante transportadores vesiculares de aminoácidos inhibidores (VIAATs) y almacenado hasta que es liberado en la sinapsis durante la neurotransmisión.

## Subtipos de receptor $GABA_A$

Los receptores $GABA_A$ tienen un papel crítico mediando la neurotransmisión inhibitoria y como objetivo de las benzodiacepinas ansiolíticas. La estructura molecular de los receptores $GABA_A$ se muestra en la Figura 9-21. Cada subunidad de un receptor GABA-A tiene cuatro regiones transmembrana (Figura 9-21A). Cuando cinco subunidades se agrupan juntas, forman un receptor intacto $GABA_A$ con un canal de cloro en el centro (Figura 9-21B). Hay muchos subtipos diferentes de receptores $GABA_A$, dependiendo de qué subunidades estén presentes (Figura 9-21C). Las subunidades de los receptores $GABA_A$ a veces se llaman también isoformas y estas pueden ser alfa (con seis isoformas, de $\alpha_1$ a $\alpha_6$), $\beta$ (con tres isoformas, de $\beta_1$ a $\beta_3$), $\gamma$ (con tres isoformas, de $\gamma_1$ a $\gamma_3$), $\delta$, $\varepsilon$, $\pi$, $\theta$ y $\rho$ (con tres isoformas, de $\rho_1$ a $\rho_3$) (Figura 9-21C). Es importante para esta explicación el hecho de que, dependiendo de qué subunidades estén presentes, las funciones de un receptor $GABA_A$ puede variar de manera significativa.

### Receptores $GABA_A$ insensibles a benzodiacepina

Los $GABA_A$ insensibles a benzodiacepina son aquellos con subunidades $\alpha_4$, $\alpha_6$, $\gamma_1$, o $\delta$ (Figura 9-21C). Los receptores $GABA_A$ con una subunidad $\delta$ y no subunidad $\gamma$, más subunidades $\alpha_4$ o $\alpha_6$, no se unen a benzodiacepinas.

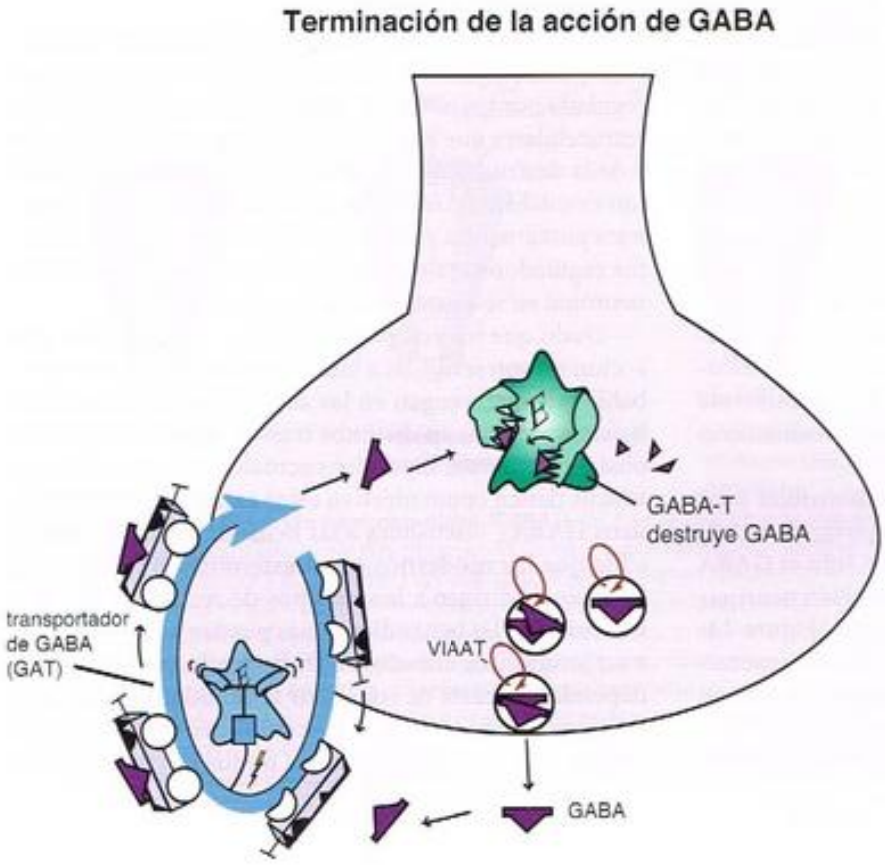



**Figura 9-19. La acción del ácido γ-aminobutírico (GABA) se termina.** La acción del GABA puede terminarse por múltiples mecanismos. El GABA puede transportarse fuera de la hendidura sináptica y regresar a la neurona presináptica a través del transportador de GABA (GAT), donde puede reempaquetarse para un uso futuro. Alternativamente, una vez que el GABA ha sido transportado de vuelta hacia la célula, puede convertirse en una sustancia inactiva por la enzima GABA transaminasa (GABA-T).

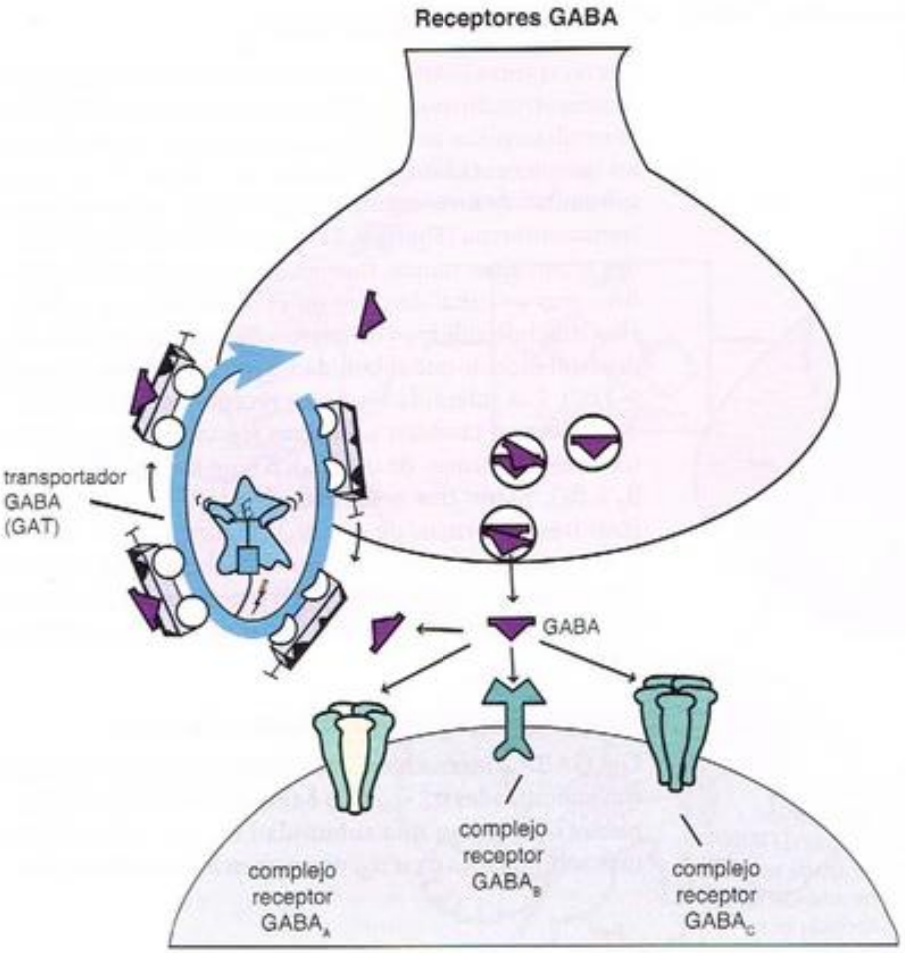



**Figura 9-20. Receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA).** Aquí se muestran receptores para los GABA que regulan su neurotransmisión. Estos incluyen el transportador GABA (GAT) así como tres tipos principales receptores GABA postsinápticos: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$. Los receptores $GABA_A$ y $GABA_C$ son canales iónicos regulados por ligando; son parte de un complejo macromolecular que forma un canal inhibitorio de cloro. Los receptores $GABA_B$ son receptores acoplados a la proteína G que pueden unirse a canales de calcio o potasio.

Estos receptores $GABA_A$ se unen a otros moduladores, a saber los neuroesteroides endógenos, así como a alcohol y a algunos anestésicos generales (Figura 9-21C). El sitio de unión para estos moduladores no benzodiacepínicos se localiza entre las subunidades α y δ, habiendo un sitio por cada complejo receptor (Figura 9-21C). Dos moléculas de GABA se unen en cada complejo receptor en sitios localizados entre las subunidades α y β, y algunas veces se lo denomina sitio agonista del GABA (Figura 9-21C). Como el sitio para los moduladores está en una localización distinta que los sitios agonistas para el GABA, el sitio modulador se llama a menudo *alostérico* (literalmente "otro sitio"), y los agentes que se unen allí, *moduladores alostéricos*.

Los subtipos de receptores $GABA_A$ insensibles a las benzodiacepinas (con subunidades δ y $\alpha_4$ o $\alpha_6$) se localizan fuera de la sinapsis, donde captan no solo el GABA que se difunde fuera de la sinapsis sino también neuroesteroides sintetizados y liberados por la glía (Figura 14-21). Fuera de la sinapsis, los receptores $GABA_A$ insensibles a las benzodiacepinas están pensados para mediar un tipo de inhibición en la neurona postsináptica que es *tónica*, en contraste con la inhibición de tipo *fásico* mediada por receptores postsinápticos $GABA_A$ sensibles a benzodiacepinas (Figura 9-22). Esta inhibición tónica puede ser regulada por los niveles ambientales de moléculas GABA extracelulares que escapan de la recaptación presináptica y de la destrucción enzimática. Se cree que la inhibición tónica establece el tono global y la excitabilidad de la neurona postsináptica y es importante en determinados eventos reguladores, tales como la frecuencia de la descarga neuronal en respuesta a señales excitatorias.

Dado que los receptores $GABA_A$ que modulan esta acción no son sensibles a las benzodiacepinas, no es probable que intervengan en las acciones ansiolíticas de las benzodiacepinas en distintos trastornos de ansiedad. No obstante, diversos hipnóticos actuales así como los anestésicos tienen como objetivo estos receptores extrasinápticos $GABA_A$ insensibles a las benzodiacepinas, y es posible que los modernos neuroesteroides sintéticos que también se dirigen a los subtipos de receptores $GABA_A$ insensibles a las benzodiacepinas puedan algún día llegar a ser ansiolíticos novedosos. De hecho, la ansiedad puede depender en parte de conseguir la cantidad adecuada de inhibición tónica en áreas anatómicas claves como la amígdala y las áreas corticales de los circuitos CECT.

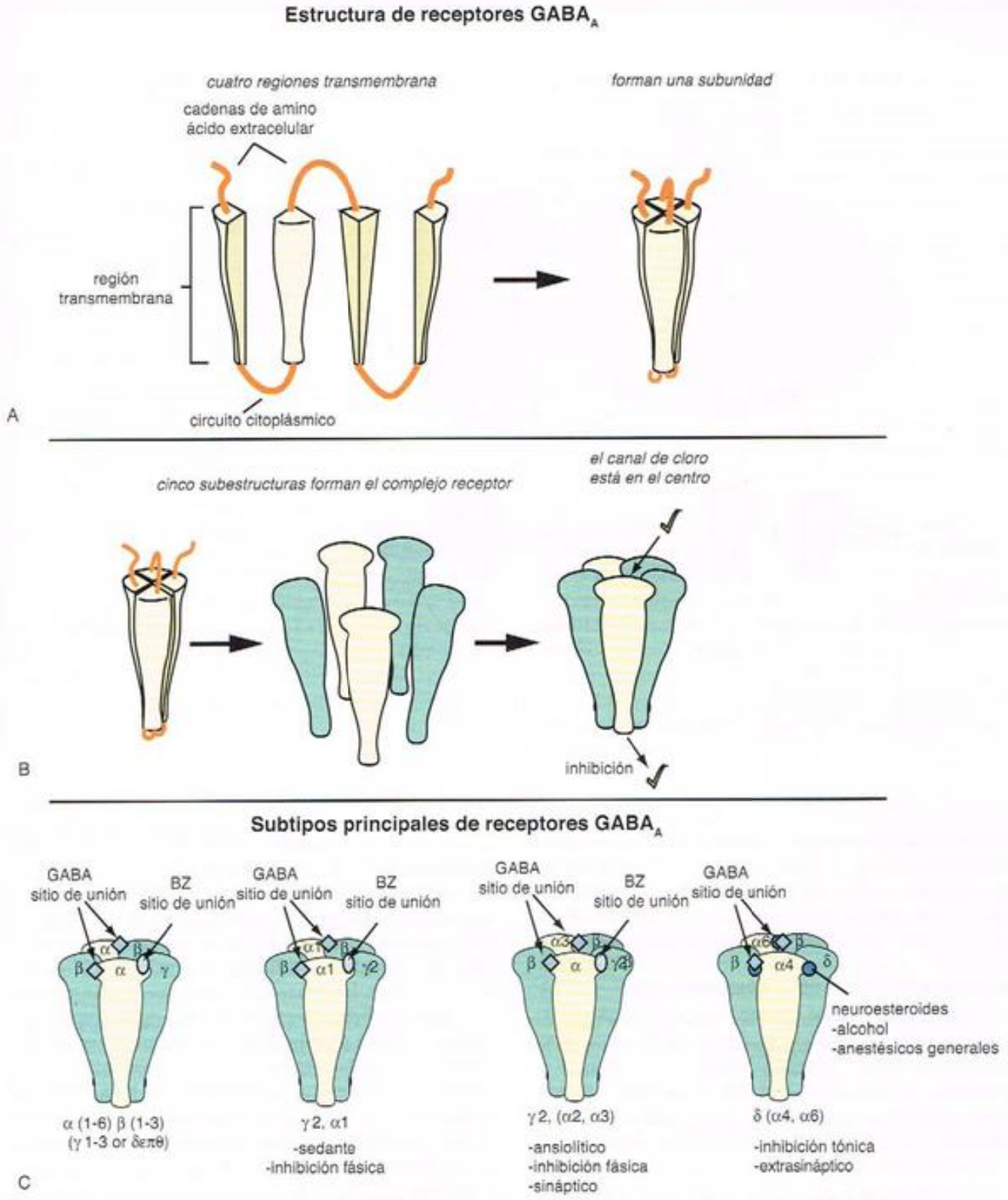



**Figura 9-21. Receptores ácido γ-aminobutírico (GABA$_A$).** (A) Aquí se muestran las cuatro regiones transmembrana que forman una subunidad de un receptor GABA$_A$. (B) Hay cinco copias de estas subunidades en un receptor GABA$_A$ completamente constituido, en cuyo centro hay un canal de cloro. (C) Diferentes tipos de subunidades (también llamadas isoformas o subtipos) pueden combinarse para formar un receptor GABA$_A$. Estas incluyen seis isoformas alfa (α) diferentes, tres isomorfas beta (β) diferentes, tres isoformas gamma (γ) diferentes, delta (δ), epsilon (ε), pi (π), theta (θ), y tres isoformas rho (ρ) diferentes. El último tipo y función de cada subtipo de receptor GABA$_A$ dependerá de qué subunidades contenga. Los receptores GABA$_A$ sensibles a las benzodiacepinas (los dos del medio) contienen subunidades γ y α (del 1 al 3) y media la inhibición fásica activada por concentraciones pico de GABA liberado en la sinapsis. Los receptores GABA$_A$ sensibles a las benzodiacepinas que contienen subunidades $\alpha_1$ intervienen en el sueño (segundo por la derecha), mientras que aquellos que contienen subunidades $\alpha_2$ y/o $\alpha_3$ lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA$_A$ que contienen subunidades $\alpha_4$, $\alpha_6$, $\gamma_1$, o δ (más a la derecha) son insensibles a las benzodiacepinas, se localizan fuera de la sinapsis, y regulan la inhibición tónica.

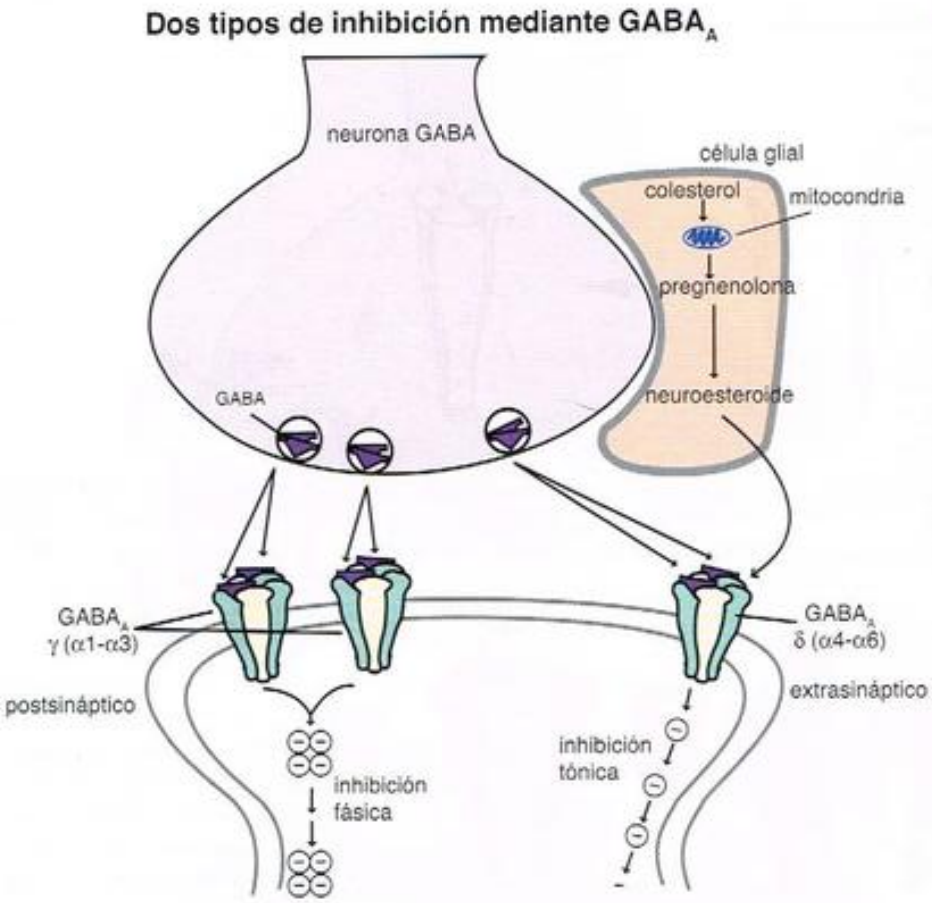



**Figura 9-22. Mediación GABA$_A$ de la inhibición tónica y fásica.** Los receptores GABA$_A$ sensibles a las benzodiacepinas (aquellos que contienen las subunidades γ y $\alpha_{1-3}$) son receptores postsinápticos que median la inhibición fásica, lo cual ocurre en explosiones desencadenadas por concentraciones pico de GABA liberado sinápticamente. Los receptores GABA$_A$ insensibles a las benzodiacepinas (aquellos que contienen subunidades $\alpha_4$, $\alpha_6$, $\gamma_1$, o δ) son extrasinápticos y capturan el GABA que se difunde hacia fuera de la sinapsis así como los neuroesteroides que son sintetizados y liberados por la glía. Estos receptores median la inhibición tónica (por ej., mediada por niveles ambientales del GABA extracelular que escapa de la sinapsis).

Además, los neuroesteroides naturales pueden ser importantes en establecer ese tono inhibitorio en áreas cerebrales claves. Si este tono comienza a desregularse, es posible que la excitabilidad neuronal anormal pueda ser un factor en el desarrollo de diversos trastornos de ansiedad.

## Receptores GABA$_A$ sensibles a benzodiacepina

Los receptores GABA$_A$ tienen diversas características estructurales y funcionales que les hacen distintos de los receptores GABA$_A$ insensibles a las benzodiacepinas. En contraste con los receptores GABA$_A$ insensibles a las benzodiacepinas, un receptor GABA$_A$, para ser sensible a las benzodiacepinas y así ser objetivo de los ansiolíticos benzodiacepínicos, debe tener dos unidades β y una unidad γ del subtipo $\gamma_2$ o $\gamma_3$, más dos unidades α de los subtipos $\alpha_1$, $\alpha_2$ o $\alpha_3$ (Figura 9-21C). Las benzodiacepinas se unen a la región del receptor que se encuentra entre la subunidad $\gamma_{2/3}$ y la subunidad $\alpha_{1/2/3}$, una molécula de benzodiacepina por cada complejo receptor (Figura 9-21C). El GABA por sí mismo se une con dos moléculas de GABA por complejo receptor a los sitios agonistas GABA en las regiones del receptor entre las unidades α y β (Figura 9-21C).

Se cree que los subtipos de receptores GABA$_A$ sensibles a las benzodiacepinas (con las subunidades γ y $\alpha_{1/2/3}$) se localizan postsinápticamente y que median un tipo de inhibición en la neurona postsináptica que es fásica, lo que ocurre en la inhibición desencadenada por concentraciones pico de GABA liberado en la sinapsis (Figura 9-22). En teoría, las benzodiacepinas que actúan en estos receptores, sobre todo en los subtipos $\alpha_{2/3}$ agrupados en los sitios GABA postsinápticos, deberían ejercer un efecto ansiolítico debido al incremento de la inhibición fásica postsináptica. Si esta acción ocurre sobre las neuronas de salida sobreactivadas de la amígdala o de los circuitos CETC, esto podría en teoría producir acciones ansiolíticas, con una reducción tanto del miedo como de la preocupación.

No todos los receptores GABA$_A$ sensibles a las benzodiacepinas son iguales. En particular, aquellos receptores GABA$_A$ sensibles a benzodiazepinas con subunidades $\alpha_1$ pueden ser más importantes para regular el sueño y son los supuestos objetivos de numerosos agentes sedantes hipnóticos, incluyendo moduladores positivos alostéricos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos del receptor GABA$_A$ (Figura 9-21C). El subtipo $\alpha_1$ del receptor

$GABA_A$ y los fármacos que se unen a él se explican en el Capítulo 11 dedicado al sueño. Algunos de estos agentes son selectivos sólo para el subtipo $\alpha_1$ del receptor $GABA_A$.

Por otro lado, los receptores $GABA_A$ sensibles a las benzodiacepinas con subunidades $\alpha_2$ (y/o $\alpha_3$) pueden ser más importantes para regular la ansiedad y son los supuestos objetivos de las benzodiacepinas ansiolíticas (Figura 9-21C). No obstante, actualmente las benzodiacepinas disponibles son no selectivas para los receptores $GABA_A$ con diferentes subunidades $\alpha$. Por este motivo, existe una investigación en curso de los agentes $\alpha_{2/3}$ selectivos que podrían utilizarse para tratar trastornos de ansiedad en el hombre. Estos agentes serían, en teoría, ansiolíticos sin llegar a ser sedantes. Los agonistas parciales selectivos para las subunidades 2/3 de los receptores $GABA_A$ sensibles a las benzodiacepinas hipotéticamente producirán menos euforia, producirán un menor refuerzo, y por tanto, presentarán menor potencial de abuso, producirán menos dependencia y menos problemas en su retirada. Dichos agentes están siendo investigados, pero todavía no se han introducido en la práctica clínica. Una expresión anormal de las subunidades $\gamma_2$, $\alpha_2$ o $\delta$ se asocia con diferentes tipos de epilepsia. La expresión del subtipo de receptor puede cambiar en respuesta a la administración crónica de benzodiacepinas y su retirada, y podría alterarse, en teoría, en pacientes con diversos subtipos de ansiedad.

## Benzodiacepinas como moduladores alostéricos positivos (PAMs)

Dado que el receptor complejo $GABA_A$ sensible a benzodiacepinas es regulado no solo por el propio GABA sino también por benzodiazepinas en un sitio de unión de modulación alostérica altamente específico (Figura 9-23), esto ha llevado a la noción de que puede haber una síntesis "endógena" o natural de benzodiacepinas en el cerebro (¡el propio alprazolam cerebral!). No obstante, aún no se ha identificado ninguna de estas sustancias. Además, ahora se sabe que los fármacos sintéticos que no tienen una estructura benzodiacepínica también se unen al receptor benzodiacepínico. Estos desarrollos han llevado a una continua confusión con la terminología, ya que las no benzodiacepinas también se unen al "receptor benzodiacepina". Por tanto, muchos expertos llaman ahora al "sitio benzodiacepínico" el sitio *modulador alostérico* $GABA_A$ y a cualquier cosa que se una a este sitio, incluyendo las benzodiacepinas, *moduladores alostéricos*.

Actuando solo, el GABA puede incrementar la frecuencia de apertura del canal de cloro, pero solo hasta cierto punto (comparar las Figuras 9-23A y B). Se piensa que la combinación de GABA con benzodiacepinas aumenta la frecuencia de apertura de canales inhibitorios del cloro pero no incrementa el paso del cloro a través de los canales individuales de cloro ni incrementa la duración de la apertura del canal. El resultado final es más inhibición. Más inhibición supuestamente produce más acción ansiolítica. ¿Cómo ocurre esto? La respuesta es que las benzodiacepinas actúan como agonistas en el sitio modulador alostérico de la unión de GABA. Son moduladores positivos alostéricos, o PAMs, pero no tienen actividad por ellas mismos. Por tanto, cuando las benzodiazepinas se unen al sitio alostérico modulador, no tienen actividad cuando el GABA no está simultáneamente unido a sus sitios agonistas (comparar las Figuras 9-23A y C).

Por tanto ¿cómo actúan las benzodiacepinas como PAMs? Esto solo puede ocurrir cuando el GABA se une a sus sitios agonistas. La combinación de benzodiacepinas en el sitio alostérico más el GABA en sus sitios agonistas incrementa la frecuencia de apertura del canal de cloro hasta un nivel que no es posible con el GABA solo (comparar las Figuras 9-23B y D).

Las acciones agonistas de las benzodiacepinas ansiolíticas PAMs pueden ser revertidas por el antagonista de las benzodiacepinas conocido como flumacenilo (Figura 9-24). El flumacenilo es un antagonista de las benzodiacepinas, de corta acción, que se administra por vía intravenosa, que puede revertir sobredosis o la sedación de las benzodiacepinas, pero que también puede producir convulsiones o abstinencia en pacientes dependientes de las benzodiacepinas.

## Benzodiacepinas como ansiolíticos

En la Figura 9-25 se muestra una noción simplificada de cómo los ansiolíticos benzodiacepínicos pueden modular una producción excesiva de la amígdala durante las respuestas de miedo en los trastornos de ansiedad. Una actividad excesiva de la amígdala (Figuras 9-8 a 9-12 y Figura 9-25A) se reduce teóricamente aumentando las acciones fásicas inhibitorias de las benzodiacepinas en los receptores $GABA_A$ postsinápticos dentro de la amígdala, debilitando así las respuestas asociadas al miedo (Figura 9-25B). Las benzodiacepinas también modulan teóricamente la excesiva producción de los circuitos de la preocupación (Figura 9-26A) reforzando las acciones de interneuronas inhibitorias en circuitos CSTC (Figura 9-26B), y reduciendo hipotéticamente el síntoma de la preocupación.

## Ligandos Alfa-2-delta como ansiolíticos

Los canales de calcio sensibles a voltaje (VSCCs) y específicamente los subtipos presinápticos N y P/Q de los VSCCs y su papel en la liberación excitatoria de neurotransmisores se analizan en el Capítulo 3 (ver Figuras 3-

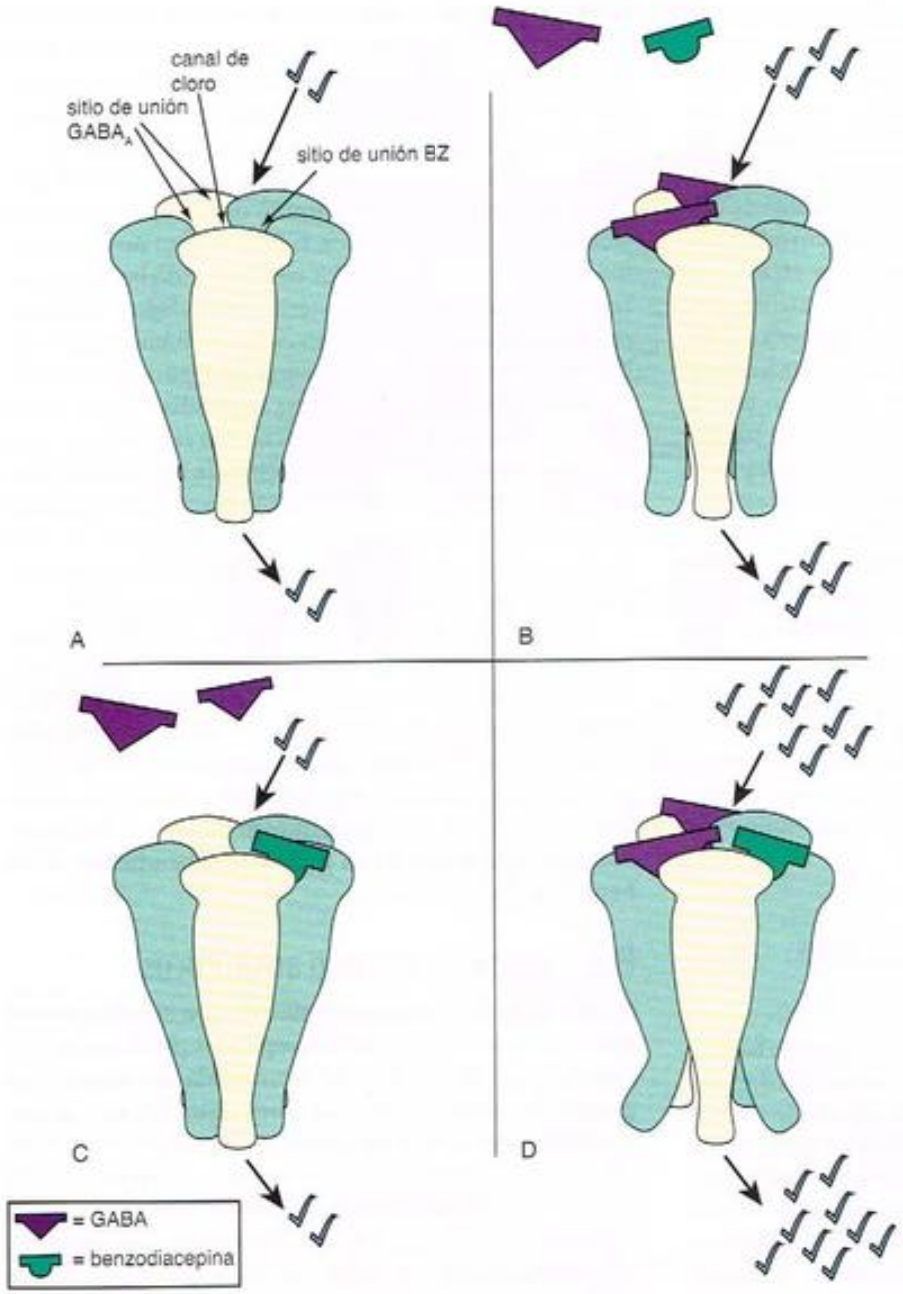



**Figura 9-23. Modulación alostérica positiva de los receptores $GABA_A$.** (A) Los receptores $GABA_A$ sensibles a las benzodiazepinas, como el que se muestra aquí, están formados por cinco subunidades con un canal de cloro central y tienen sitios de unión no solo para el GABA sino también para los moduladores alostéricos positivos (por ej., benzodiacepinas). (B) Cuando el GABA se une a sus sitios en el receptor $GABA_A$, se incrementa la frecuencia de apertura del canal de cloro y esto permite que pase más cloro. (C) Cuando un modulador alostérico positivo tal como las benzodiacepinas se une al receptor $GABA_A$ en ausencia de GABA, esto no tiene efecto en el canal de cloro. (D) Cuando un modulador alostérico positivo como las benzodiacepinas se une al receptor $GABA_A$ en la presencia de GABA, esto produce la apertura del canal con más frecuencia incluso que cuando solo está presente el GABA.

19 y 3-22 a 3-24). La gabapentina y la pregabalina, también conocidas como ligandos $\alpha_2\delta$, dado que se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los subtipos presinápticos N y P/Q del VSCCs bloquean la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato cuando la neurotransmisión es excesiva. En algunas áreas cerebrales, como en la amígdala esto causa miedo (Figura 9-25A) y en los circuitos CETC, preocupación (Figura 9-26A). Los ligandos $\alpha_2\delta$ podrían hipotéticamente unirse para abrir VSCCs sobreactivados en la amigdala (Figura 9-25C) para reducir el miedo, y en los circuitos CSTC (Figura 9-26C) para reducir la preocupación. Los ligandos $\alpha_2\delta$ pregabalina y gabapentina actúan de manera parecida para ejercer acciones ansiolíticas, especialmente en el trastorno de ansiedad social y en el trastorno de pánico, y ya hay agentes probados para el tratamiento de la epilepsia y determinados procesos dolorosos, incluyendo el dolor neuropático y la fibromialgia. Las acciones de los ligandos $\alpha_2\delta$ en los VSCCs se analizan en el Capítulo 10 sobre el dolor y se ilustran en las Figuras 10-17 a 10-19. Dado que los ligandos $\alpha_2\delta$ tienen claramente diferentes mecanismos de acción comparados con los inhibidores de la recaptación de serotonina o las benzodiacepinas, pueden ser útiles para pacientes a los que no les van bien los SSRIs/SNRI o las benzodiace-

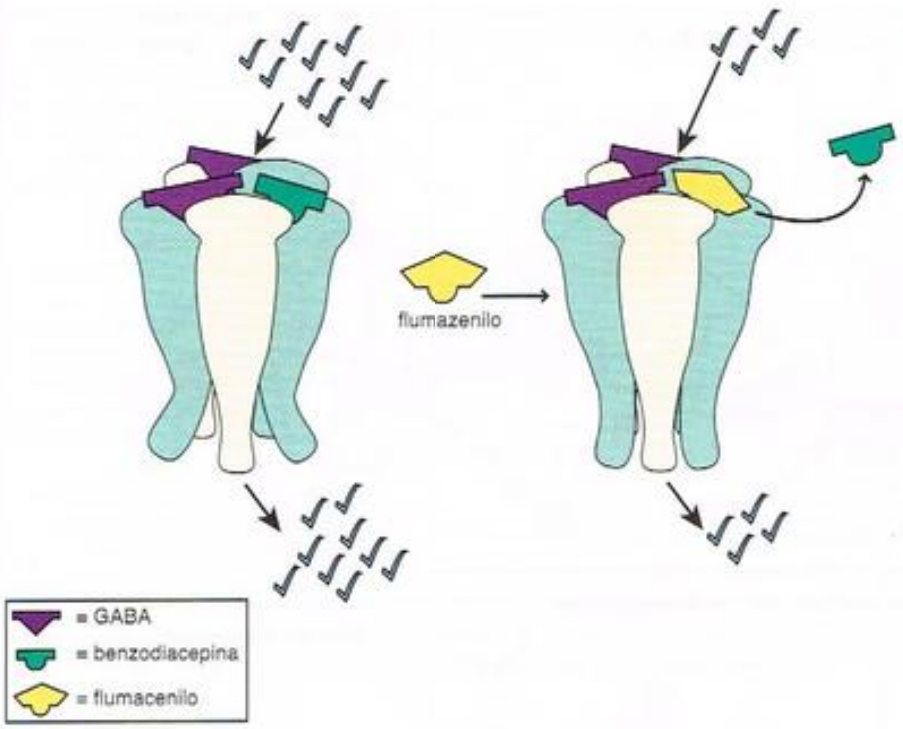



**Figura 9-24. Flumacenilo.** El antagonista del receptor benzodiacepínico flumacenilo es capaz de revertir un agonista total benzodiacepínico actuando en su sitio de unión en el receptor $GABA_A$. Esto puede ser útil para revertir los efectos sedantes de los agonistas totales benzodiacepínicos cuando se administran con fines anestésicos o cuando un paciente los toma en sobredosis.

pinas. Además, puede ser muy útil combinar los ligandos $\alpha_2\delta$ con SSRI/SNRI o benzodiacepinas en pacientes que son parcialmente respondedores y no alcanzan la remisión.

## Serotonina y ansiedad

Dado que los síntomas, circuitos y neurotransmisores ligados a los trastornos de ansiedad se solapan de manera extensa con aquellos del trastorno depresivo mayor (Figura 9-1), no sorprende que fármacos desarrollados como antidepresivos hayan demostrado ser tratamientos eficaces para los trastornos de ansiedad. De hecho, hoy en día los tratamientos más importantes para los trastornos de ansiedad son con más frecuencia fármacos desarrollados como antidepresivos en su origen. La serotonina es un neurotransmisor clave que inerva la amígdala, así como los elementos de los circuitos CSTC (córtex prefrontal, estriado y tálamo) y puede regular el miedo y la preocupación (vías serotoninérgicas explicadas en los Capítulo 5 y 6 e ilustradas en la Figura 6-33). Los antidepresivos que pueden incrementar la producción de serotonina bloqueando el transportador de serotonina (SERT) son también eficaces para reducir los síntomas de ansiedad y miedo en cada uno de los cinco trastornos de ansiedad ilustrados de las Figuras 9-2 a la 9-5; a saber, TAG, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y TEPT. Estos agentes incluyen los bien conocidos SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; explicados en el Capítulo 7; sus mecanismos de acción se ilustran de la Figura 7-12 a la 7-17), así como los SNRI (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; también explicados en el Capítulo 7; sus mecanismos de acción se ilustran de las Figuras 7-12 a la 7-17, y 7-33 a 7-34).

Un agonista parcial de la serotonina 1A ($5HT_{1A}$), la buspirona, es reconocido como ansiolítico general, pero no como tratamiento para los subtipos de los trastornos de ansiedad. Los agonistas parciales de $5HT_{1A}$ como agentes potenciadores para los antidepresivos se discuten en el Capítulo 7, como los antidepresivos que combinan agonismo parcial $5HT_{1A}$ con inhibición de la recaptación de serotonina (es decir, SPARIs y vilazodona: Figuras 7-25 a 7-29), que deberían ser teóricamente ansiolíticos además de antidepresivos. Las acciones agonistas parciales de la serotonina 1A de muchos antipsicóticos atípicos se analizan en el Capítulo 5 y se ilustran en las Figuras 5-15, 5-16, 5-25 y 5-26.

Las potenciales acciones ansiolíticas de la buspirona teóricamente podrían deberse a las acciones agonistas parciales $5HT_{1A}$ en los receptores presinápticos y postsinápticos (Figura 9-27 y Figuras 5-15, 5-16, 5-25 y 7-25 a 7-29), con acciones en ambos sitios que dan lugar a la potenciación de la actividad serotoninérgica en las proyecciones a la amígdala (Figura 9-25D), córtex prefrontal, estriado y tálamo (Figura 9-26D). Los SSRIs y los

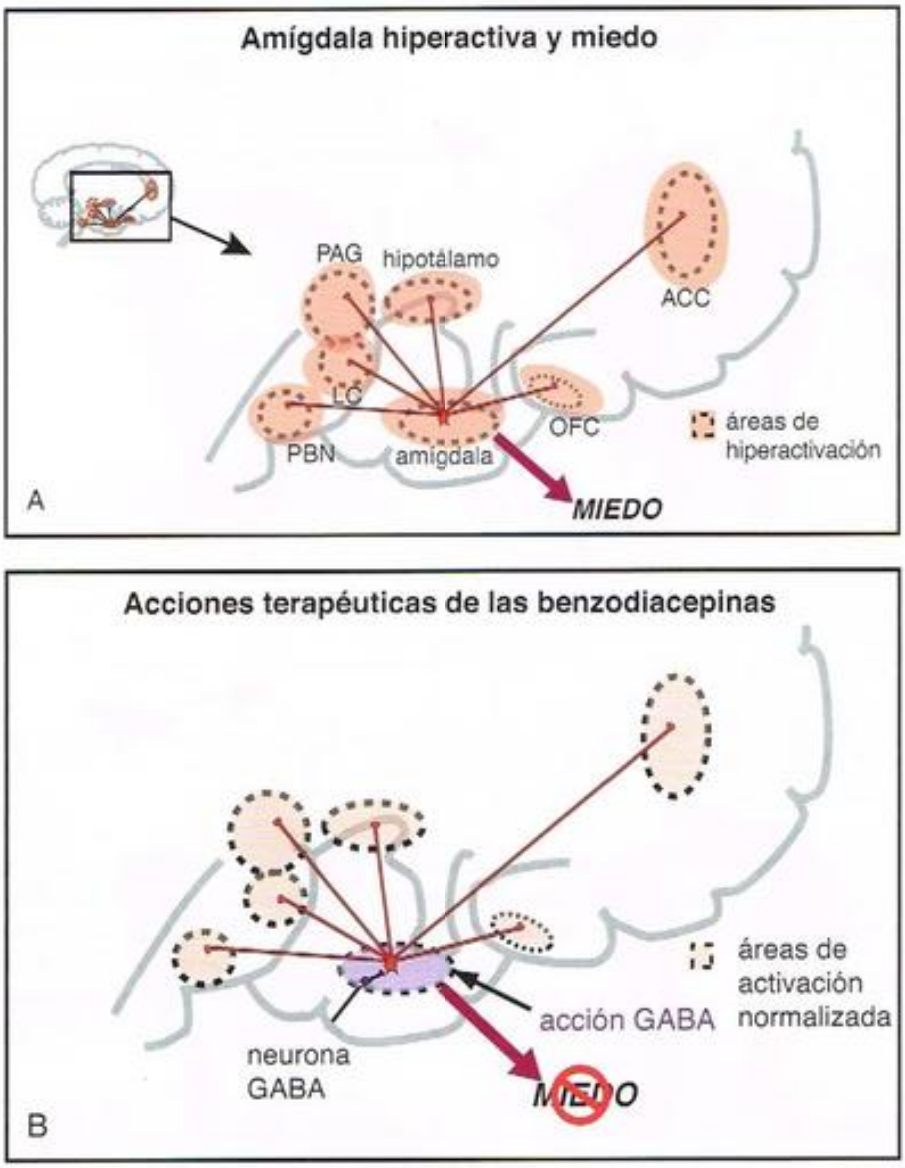
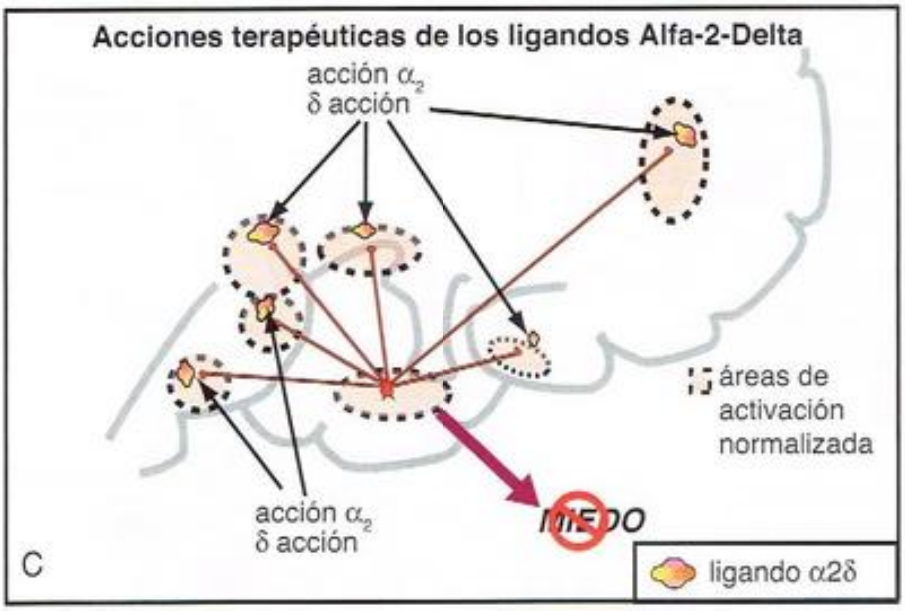



**Figura 9-25. Potenciales acciones terapéuticas de los ansiolíticos sobre la ansiedad/miedo.** (A) La ansiedad y el miedo patológicos puede producirse por una hiperactivación de los circuitos de la amígdala. (B) Los agentes GABAérgicos como las benzodiacepinas pueden aliviar la ansiedad/miedo, reforzando las acciones inhibidoras fásicas en los receptores GABAA postsinápticos en la amígdala. (C) Los agentes que se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio sensibles a voltaje N y P/Q presinápticos pueden bloquear la liberación excesiva de glutamato en la amígdala y así reducir los síntomas de ansiedad. (D) La amígdala recibe señales de las neuronas serotoninérgicas, que pueden tener un efecto inhibitorio sobre alguna de sus funciones. Por tanto, los agentes serotoninérgicos pueden aliviar la ansiedad y el miedo aumentando la señal de la serotonina en la amígdala.

SNRIs teóricamente hacen lo mismo (Figuras 9-25D y 9-26D). Debido a que el comienzo de la acción ansiolítica de la buspirona es retardado, tal y como lo es para los antidepresivos, se cree que los agonistas $5HT_{1A}$ ejercen sus efectos terapéuticos debido a hechos adaptativos neuronales y eventos en los receptores más que simplemente por la ocupación aguda de los receptores $5HT_{1A}$ por el fármaco (Figuras 7-12 a 7-17 y 7-25 a 7-29). En este sentido, el presunto mecanismo de acción de los agonistas parciales $5HT_{1A}$ es análogo al de los antidepresivos, los cuales se presupone que actúan mediante adaptaciones en los receptores de los neurotransmisores, y distinto del de los ansiolíticos benzodiacepínicos, los cuales actúan de manera aguda ocupando los receptores de benzodiacepinas.

## Hiperactividad noradrenérgica en ansiedad

La norepinefrina es otro neurotransmisor con un importante control regulador en la amígdala (Figura 9-28) así como en muchas de las áreas de proyección de la amígdala (Figura 9-29). Una producción excesiva de noradrenalina del *locus coeruleus* puede producir no solo numerosas manifestaciones periféricas de hiperactivación autonómica, como se vio anteriormente y se ilustra en las Figuras 9-8 a la 9-12, sino que también puede desencadenar numerosos síntomas centrales de ansiedad y miedo, como pesadillas, estados de hiperalerta, *flashbacks* y ataques de pánico (Figura 9-28A). El exceso de actividad noradrenérgica también puede reducir la efi-



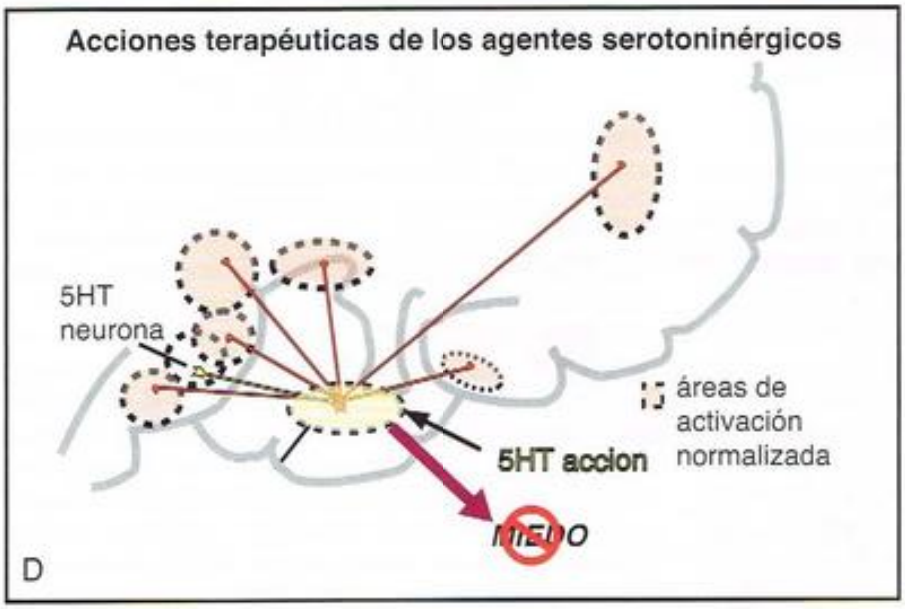




**Figura 9-25.** *(cont.)*

ciencia del procesamiento de información en el córtex prefrontal y por tanto, en los circuitos CSTC, y causar teóricamente preocupación (Figura 9-29A). Hipotéticamente, estos síntomas pueden mediarse en parte mediante una entrada excesiva noradrenérgica a los receptores adrenérgicos $\alpha_1$ y $\beta_1$ en la amígdala (Figura 9-28A) o córtex prefrontal, porque en algunos pacientes estos síntomas pueden reducirse mediante tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos $\alpha_1$, como la prazosina (Figura 9-28B); los síntomas del miedo (Figura 9-28C) y preocupación (Figura 9-29B) pueden reducirse con inhibidores de la recaptación de norepinefrina (también llamados NET o inhibidores del transportador de norepinefrina). Los efectos clínicos de los inhibidores del NET pueden ser confusos, ya que los síntomas de ansiedad puede empeorar transitoriamente inmediatamente después del inicio de un SNRI o inhibidor selectivo del NET, cuando aumenta la actividad noradrenérgica inicialmente pero los receptores sinápticos aún no se han adaptado. Sin embargo, estas mismas acciones inhibitorias del NET, si se mantienen, terminan por regular a la baja y desensibilizar receptores NE postsinápticos como los receptores $\beta_1$, y de hecho reducen los síntomas de miedo y preocupación a largo plazo (Figura 9.29B).

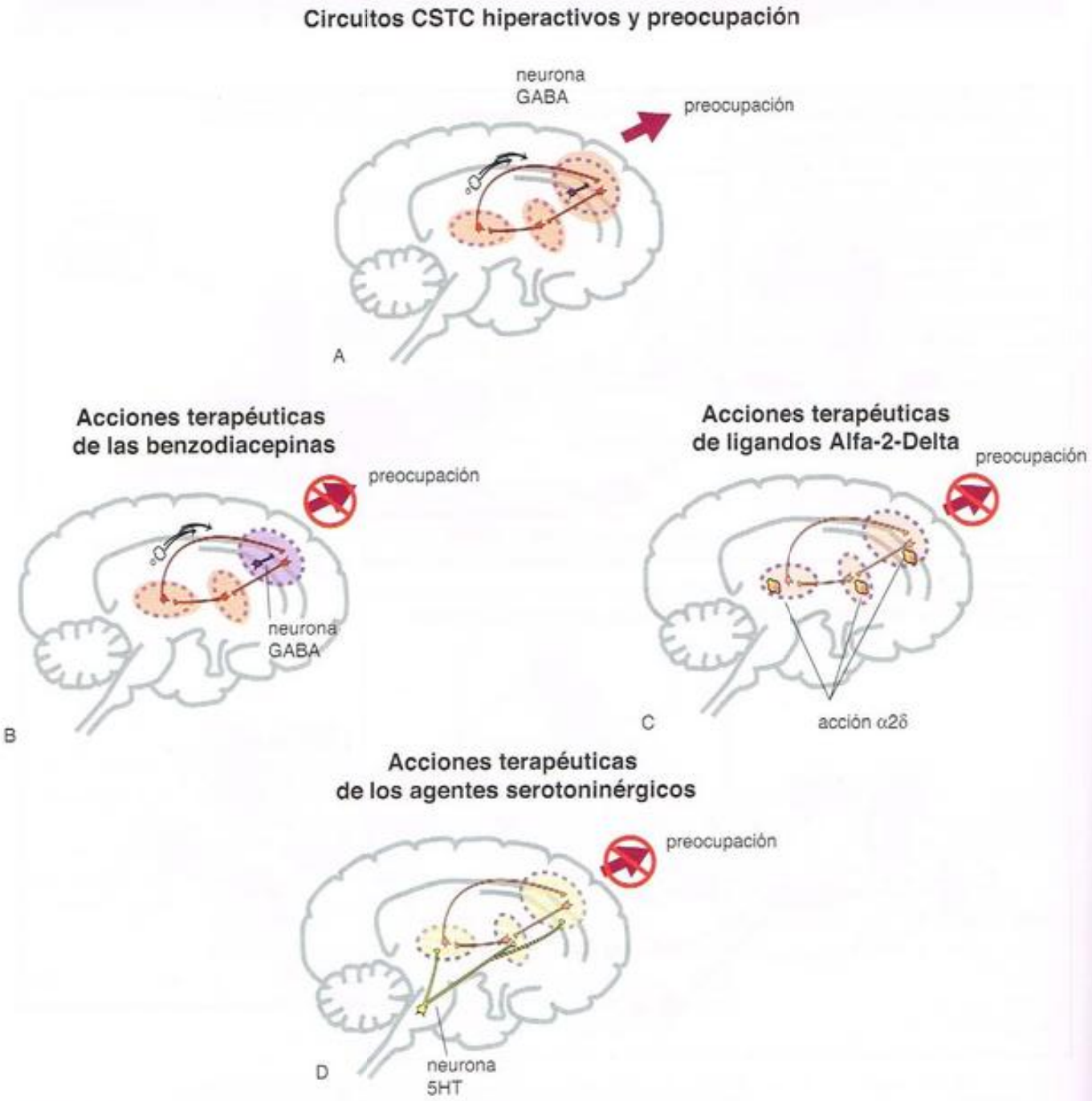



**Figura 9-26. Acciones terapéuticas potenciales de los ansiolíticos sobre la preocupación.** (A) La preocupación patológica puede estar causada por hiperactivación de los circuitos córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC). (B) Los agentes GABAérgicos como las benzodiacepinas pueden aliviar la preocupación reforzando las acciones de las interneuronas GABA inhibidoras en el córtex prefrontal. (C) Los agentes que se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de canales de calcio sensibles a voltaje presinápticos N y P/Q pueden bloquear la liberación excesiva de glutamato en los circuitos CSTC y reducir así los síntomas de preocupación. (D) El córtex prefrontal, estriado y tálamo reciben *input* desde las neuronas serotoninérgicas, que pueden tener un efecto inhibitorio sobre la producción. Así, los agentes serotoninérgicos pueden aliviar la preocupación reforzando el *input* de serotonina en los circuitos CSTC.

## Condicionamiento del miedo *versus* extinción del miedo

### Condicionamiento del miedo

El condicionamiento del miedo es un concepto tan viejo como los perros de Pavlov. Si un estímulo aversivo tal como una patada se empareja con un estímulo neutro como una campana, el animal aprende a asociar los dos y tendrá miedo cuando escuche una campana. En los humanos, el miedo se aprende durante experiencias estresantes que se asocian con traumas emocionales y está influido por la predisposición genética, así como por la exposición previa del individuo a factores ambientales de estrés que pue-

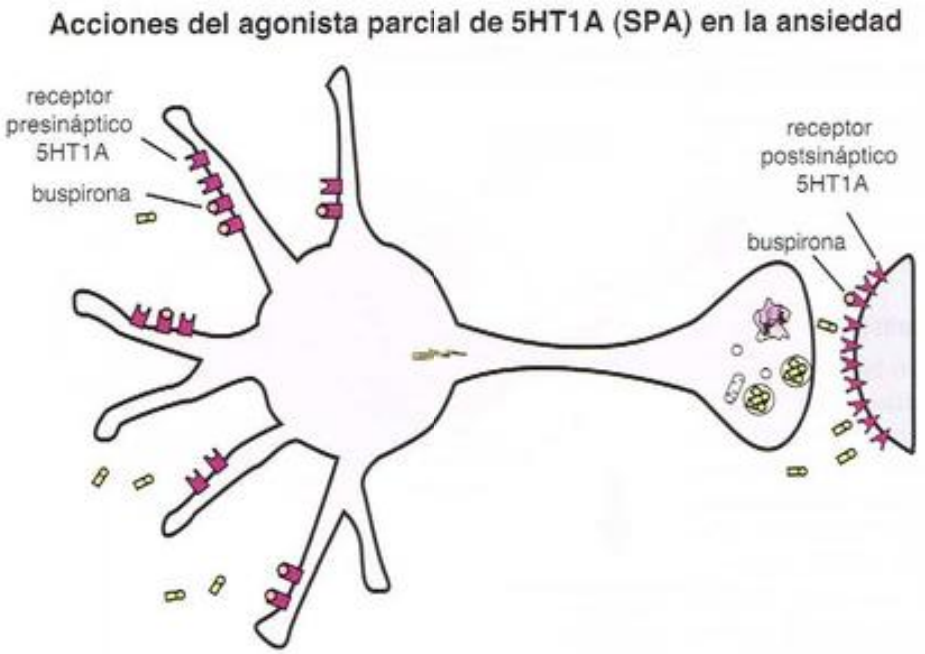
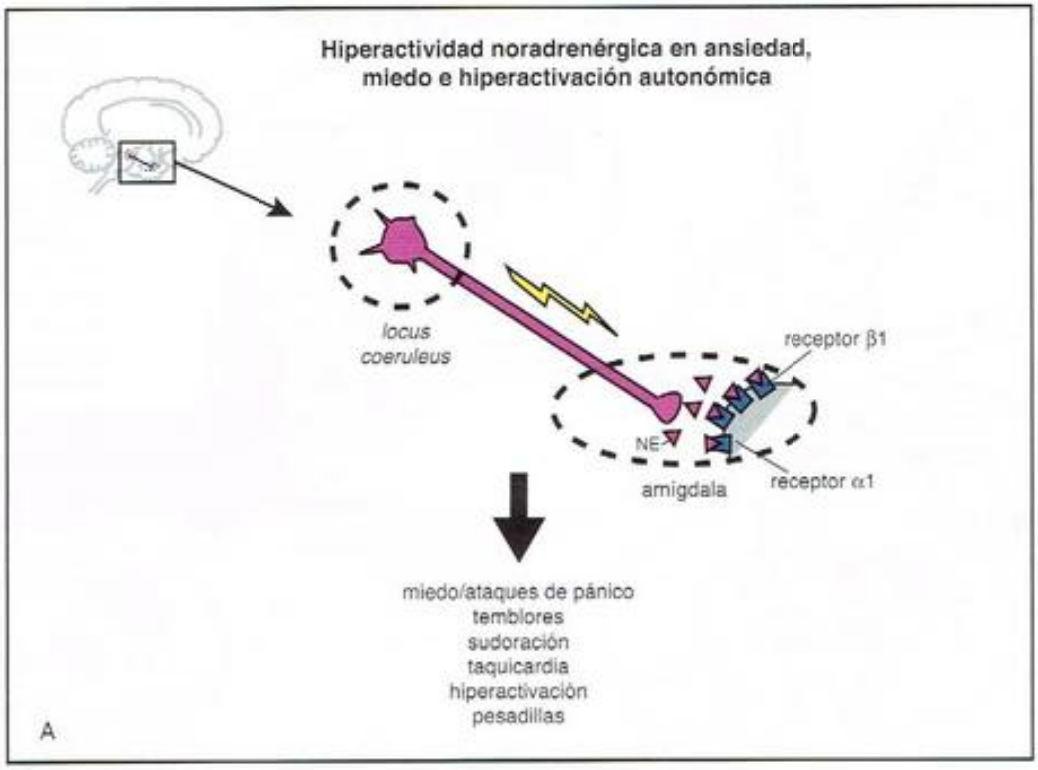


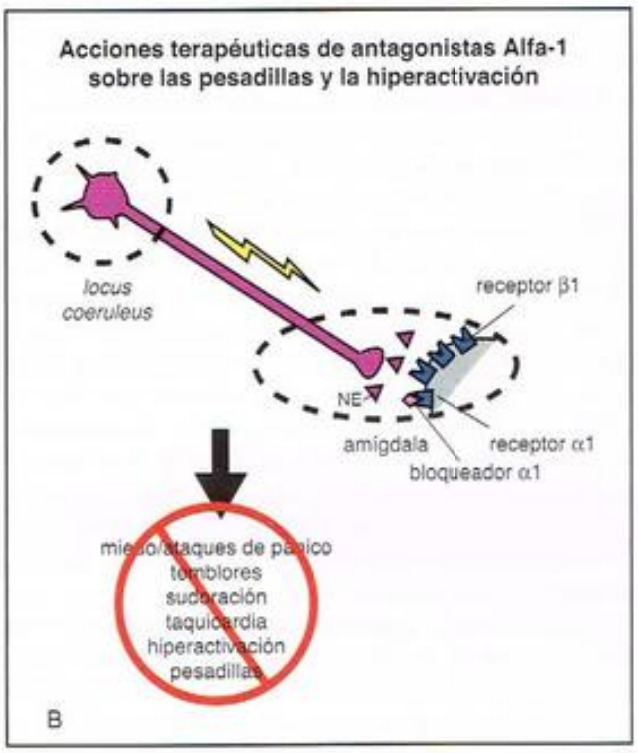

**Figura 9-27. Acciones del agonista parcial de 5HT1A en la ansiedad.** Los agonistas parciales de $5HT_{1A}$ como la buspirona pueden reducir la ansiedad mediante acciones en los autorreceptores presinápticos y somatodendríticos (izquierda) y en los receptores postsinápticos (derecha). El inicio de acción de la buspirona, como el de los antidepresivos, tiene desfase, lo que sugiere que los efectos terapéuticos en realidad están relacionados con cambios adaptativos posteriores más que con acciones agudas en estos receptores.

den causar sensibilización al estrés de los circuitos cerebrales (por ej., abuso infantil: ver Capítulo 6 y Figuras 6-40 a 6-43). A menudo, las situaciones atemorizantes se resuelven con éxito y después se olvidan. Debido a que es crucial para la supervivencia el miedo ante situaciones realmente peligrosas, el mecanismo de aprendizaje del miedo, llamado condicionamiento del miedo, ha sido extremadamente bien conservado a lo largo de la evolución de las especies, incluido el hombre. No obstante, los miedos pueden ser también "aprendidos" y, si no pueden ser "olvidados", pueden progresar hacia trastornos de ansiedad o un episodio depresivo mayor. Este es un gran problema, ya que por lo menos un 30% de la población desarrollará un trastorno de ansiedad, debido en gran parte a entornos estresantes, incluyendo la exposición a situaciones atemorizantes durante las actividades normales en la sociedad del siglo XXI, pero en particular durante las guerras y los desastres naturales. Escuchar una explosión, oler goma quemada, ver una fotografía de un civil herido, y ver o escuchar riadas de agua son todas experiencias sensoriales que pueden disparar una reexperimentación traumática y una hiperactivación generalizada y miedo en TEPT. En el trastorno de ansiedad social el pánico asociado a situaciones sociales "enseñará" al paciente a sentir pánico en situaciones sociales. En un trastorno de pánico, el pánico asociado al azar a un ataque que ocurre entre una multitud de gente, sobre un puente o en un centro comercial disparará también otro ataque de pánico cuando se encuentre el mismo ambiente. Estos y otros síntomas de los trastornos de ansiedad son todos formas de aprendizaje conocidos como condicionamiento del miedo (Figura 9-30).

La amígdala interviene en "recordar" los diversos estímulos asociados con una situación atemorizante determinada. Esto lo consigue incrementando la eficiencia de la neurotransmisión de las sinapsis glutamatérgicas de la amígdala lateral, la cual actúa como entrada sensorial de esos estímulos que proceden del tálamo o del córtex sensorial (Figura 9-30). Esta entrada pasa después a la amígdala central, donde el condicionamiento al miedo también mejora la eficiencia de la neurotransmisión en otra sinapsis del glutamato (Figura 9-30). Ambas sinapsis son reestructuradas y se fija un aprendizaje permanente en este circuito mediante los receptores NMDA, produciendo una potenciación a largo plazo y una plasticidad sináptica, de modo que las entradas posteriores al córtex sensorial y tálamo serán procesadas eficazmente para disparar la respuesta al miedo como salida desde la amígdala central cada vez que existe una entrada sensorial asociada con la situación atemorizante original (Figura 9-30; ver también Figuras 9-8 a 9-13).

La entrada a la amígdala lateral está modulada mediante el córtex prefrontal, especialmente el córtex ventromedial prefrontal (CVMPF), y mediante el hipocampo. Si el CVMPF es incapaz de suprimir la respuesta al miedo a la altura de la amígdala, se desarrolla el condicionamiento del miedo. El hipocampo recuerda el contexto del condicionamiento del miedo y asegura que el miedo se dispara cuando se encuentra el estímulo atemorizante y todos sus estímulos asociados. Los tratamientos psicofarmacológicos más actuales para la ansiedad y el miedo actúan suprimiendo la producción del miedo de la



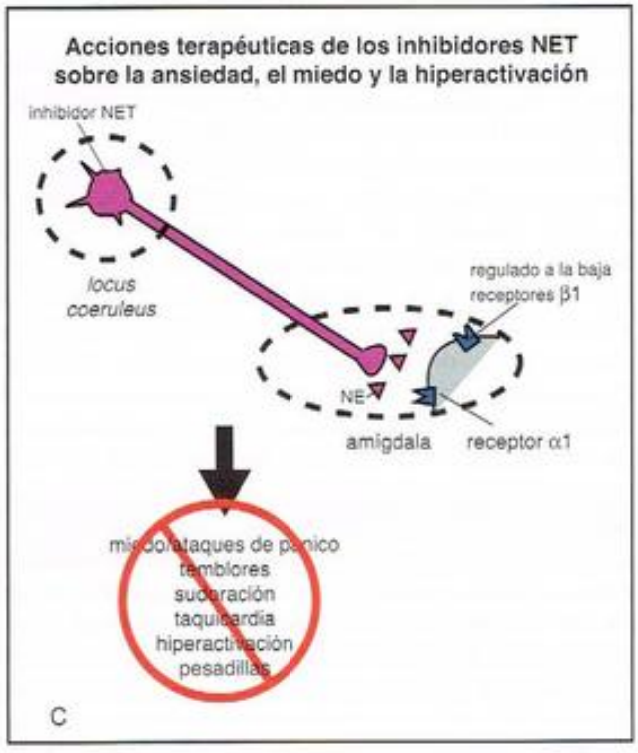




**Figura 9-28. Hiperactividad noradrenérgica en la ansiedad/miedo.** (A) La norepinefrina aporta *input* no solo a la amígdala sino también a muchas regiones a las que se proyecta la amígdala; por tanto, desempeña un importante papel en la respuesta al miedo. La hiperactivación noradrenérgica puede dar lugar a ansiedad, ataques de pánico, temblores, sudoración, taquicardia, hiperactivación y pesadillas. Los receptores $\alpha_1$- y $\beta_1$-adrenérgicos pueden participar específicamente en estas reacciones. (B) La hiperactividad noradrenérgica puede estar bloqueada por la administración de bloqueadores $\alpha_1$-adrenérgicos, lo que puede dar lugar al alivio de la ansiedad y otros síntomas del estrés. (C) La hiperactividad noradrenérgica también puede estar bloqueada por la administración de un inhibidor del transportador de norepinefrina (NET), lo que puede tener un posterior efecto en la regulación a la baja de receptores $\beta_1$-adrenérgicos. La reducción de estimulación vía receptores $\beta_1$-adrenérgicos podría, por tanto, dar lugar al alivio de la ansiedad y síntomas de estrés.

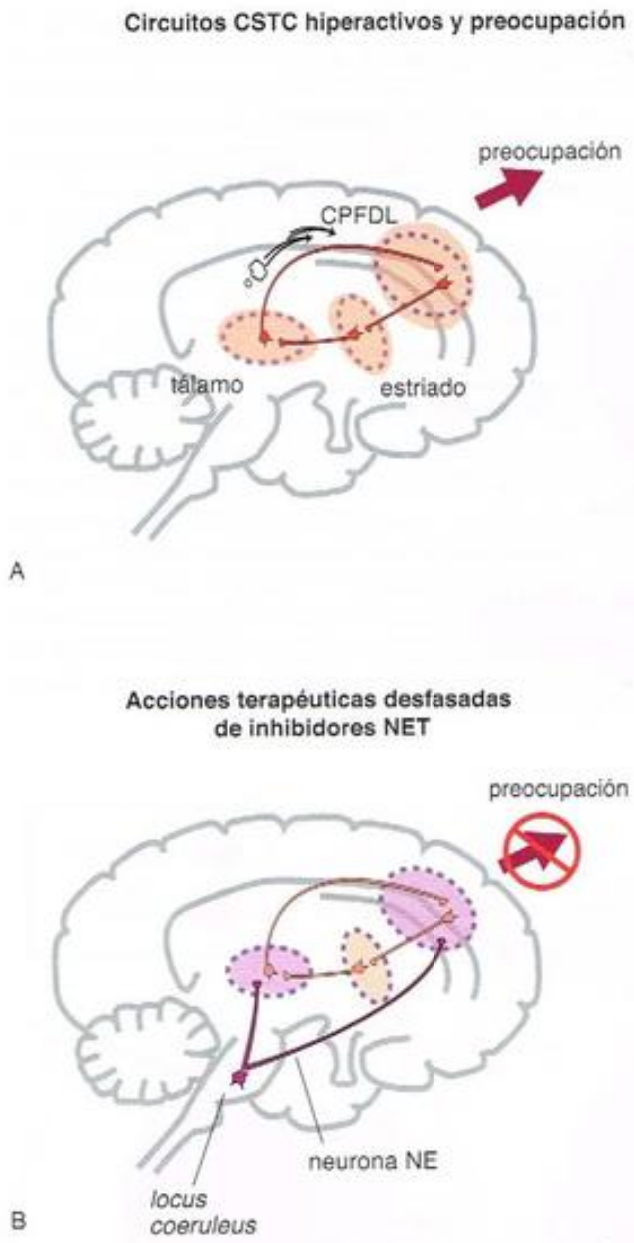



**Figura 9-29. Hiperactividad noradrenérgica en preocupación.** (A) La preocupación patológica podría estar causada por hiperactivación de circuitos córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC). Específicamente, una excesiva actividad noradrenérgica en estos circuitos puede reducir la eficiencia del procesamiento de información y teóricamente causar preocupación. (B) La hiperactividad noradrenérgica en circuitos CSTC pueden ser bloqueados mediante la administración de un inhibidor del transportador de norepinefrina (NET), que tendría el efecto posterior de regular a la baja los receptores $\beta_1$-adrenérgico. La estimulación reducida vía receptores $\beta_1$-adrenérgicos podría, por tanto, dar lugar al alivio de la preocupación.

amígdala (Figuras 9-25 y 9-28), y por tanto no hay curaciones, ya que el aprendizaje neuronal fundamental subyacente al condicionamiento del miedo en estos pacientes permanece intacto.

## Nuevas estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Una vez se instala el condicionamiento del miedo, puede ser muy difícil de revertir. No obstante, habría dos formas de neutralizar el condicionamiento del miedo: facilitando un proceso denominado *extinción*, o mediante el bloqueo, un proceso llamado *reconsolidación*.

### Extinción del miedo

La extinción del miedo es la progresiva reducción de respuesta a un estímulo atemorizante y ocurre cuando el estímulo se presenta repetidamente sin consecuencias adversas. Cuando ocurre la extinción del miedo, parece que el condicionamiento al miedo original no se ha "olvidado" realmente incluso aunque la respuesta al miedo pueda reducirse profundamente pasado el tiempo mediante el proceso activo de extinción del miedo. Más que revertir los cambios sinápticos descritos más arriba para el condicionamiento del miedo, parece que ocurre una nueva forma de aprendizaje con cambios sinápticos adicionales en la amígdala durante la extinción del miedo. Estos cambios pueden suprimir síntomas de ansiedad y miedo inhibiendo el aprendizaje original pero no retirándolo (Figura 9-30). Específicamente, la activación de la amígdala por el CVMPF ocurre mientras que el hipocampo "recuerda" el contexto en el que el estímulo atemorizante no generó ninguna consecuencia adversa (Figura 9-30) y el miedo no se activa entonces. La extinción del miedo ocurre cuando entradas del CVMPF y del hipocampo activan neuronas glutamatérgicas en la amígdala lateral que se unen con interneuronas inhibitorias gabaérgicas localizadas en la masa celular de la amígdala (Figura 9-30). Esto establece una *puerta* en la amígdala central, con una respuesta de miedo si el circuito de condicionamiento del miedo predomina y sin respuesta de miedo si lo que predomina es el circuito de la extinción del miedo.

La extinción del miedo predomina cuando el refuerzo sináptico y la potenciación a largo plazo en el nuevo circuito es capaz de producir vías gabaérgicas inhibitorias que pueden superar a la vía glutamatérgica excitatoria producida por el circuito preexistente de condicionamiento del miedo (Figura 9-30). Cuando la extinción del miedo existe simultáneamente con el condicionamiento del miedo, está presente la memoria para ambos, pero el resultado dependerá de qué sistema sea más "fuerte", mejor "recordado", y tenga la eficiencia sináptica más sólida. Esto determina qué puerta se abrirá, la que tiene la respuesta al miedo o la que mantiene *bajo llave* la respuesta al miedo. Desafortunadamente, pasado el tiempo, el condicionamiento del miedo puede tener la supremacía so-

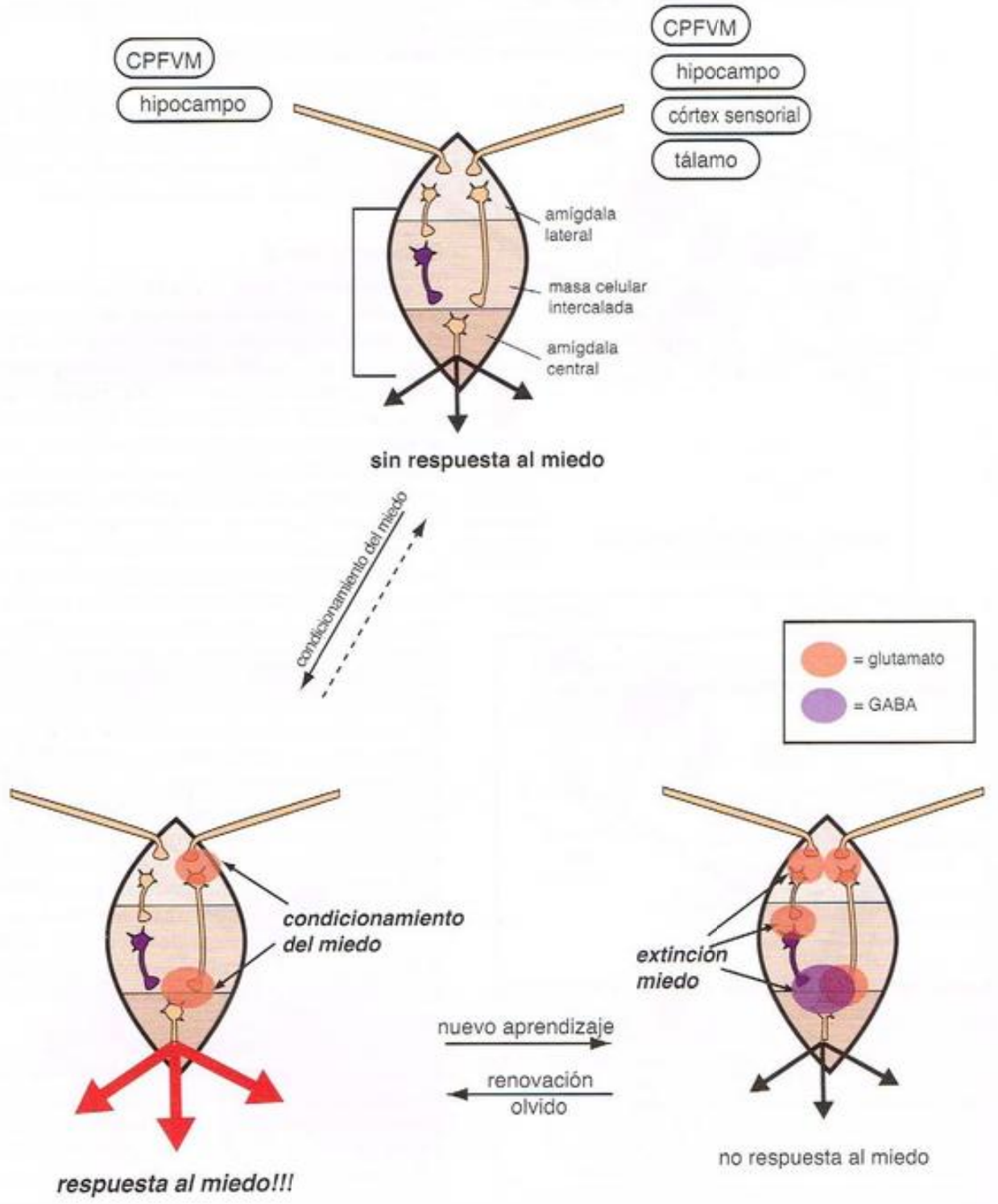



**Figura 9-30. Condicionamiento del miedo *versus* extinción del miedo.** Cuando un individuo se ve sometido a una experiencia estresante o atemorizante, la señal sensorial es enviada a la amígdala, donde se integra con señales del córtex ventromedial prefrontal (CVMPF) y del hipocampo, por lo que una respuesta de miedo puede tanto generarse como suprimirse. La amígdala puede "recordar" los estímulos asociados con esa experiencia incrementando la eficiencia de la neurotransmisión del glutamato, de modo que en futuras exposiciones a los estímulos, la respuesta al miedo sea activada más eficientemente. Si esto no es frenado por una señal del CVMPF para suprimir la respuesta al miedo, se produce el condicionamiento del miedo. El condicionamiento del miedo no se revierte fácilmente, pero puede inhibirse a través de un nuevo aprendizaje. Este nuevo aprendizaje se llama extinción del miedo y es la reducción progresiva de la respuesta a un estímulo temeroso que se presenta repetidamente sin consecuencias adversas. Por tanto, el CVMPF y el hipocampo aprenden un nuevo contexto para el estímulo temeroso y envían señales a la amígdala para suprimir la respuesta de miedo. No obstante, la "memoria" del miedo condicionado está todavía presente.

bre la extinción del miedo. A diferencia del condicionamiento del miedo, la extinción del miedo es lábil y tiende a revertir todo el tiempo. Por tanto, el condicionamiento del miedo puede volver si el antiguo miedo se presenta en un contexto diferente que aquel "aprendido" para suprimir el miedo durante la extinción del miedo, un proceso en constante *renovación*.

Nuevas intervenciones terapéuticas para los trastornos de ansiedad, las terapias cognitivo conductuales que usan técnicas de exposición y que requieren que el paciente afronte el estímulo inductor del miedo en un ambiente seguro pueden acercarse mejor al aprendizaje de la extinción del miedo en la amígdala (Figura 9-30). Desafortunadamente, debido a que el hipocampo "recuerda" el contexto de esta extinción, dichas terapias son específicas al contexto y no siempre se generalizan al mundo real una vez que el paciente está fuera del ambiente terapéutico seguro; así, el miedo y la preocupación pueden llegar a "renovarse" en el día a día. La investigación actual en psicoterapia está estudiando cómo ciertos fármacos podrían reforzar el aprendizaje de extinción mediante un refuerzo farmacológico de las sinapsis del lado de la extinción del miedo de la puerta de la amígdala desproporcionadamente con respecto a las sinapsis del lado condicionado del miedo de la puerta de la amígdala. ¿Cómo se podría lograr esto?

A partir de experimentos de aprendizaje de extinción que han tenido éxito en animales, una de las ideas, mostrada en la Figura 9-31, consiste en potenciar la activación de los receptores NMDA al mismo tiempo que el paciente recibe exposición sistemática a un estímulo que teme durante sesiones de terapia cognitivo conductual. Esto se puede hacer con agonistas de acción directa como D-cicloserina o con agentes de refuerzo indirecto de glicina, como los inhibidores selectivos de la recaptación de glicina (SGRIs). Esta estrategia para reforzar la actividad en las sinapsis NMDA se trata en el Capítulo 5 en relación con la esquizofrenia y se ilustra en la Figura 5-90. En su aplicación a una nueva terapia ansiolítica, la idea consiste en que, a medida que avanza la terapia, el aprendizaje tiene lugar porque se provoca la liberación de glutamato en

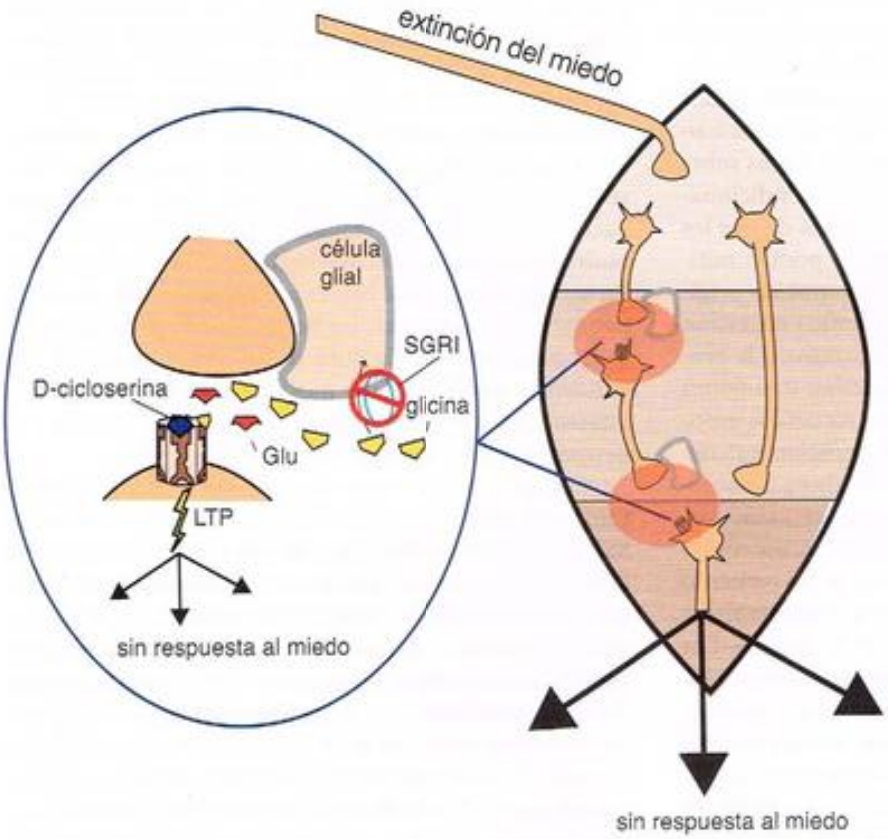



**Figura 9-31. Extinción del miedo con activación del receptor NMDA.** El refuerzo de sinapsis que intervienen en la extinción del miedo podría ayudar a reforzar el desarrollo del aprendizaje de extinción del miedo en la amígdala y reducir los síntomas de trastornos de ansiedad. La administración del coagonista *N*-metil-D-aspartato (NMDA) D-cicloserina al tiempo que el paciente recibe terapia de exposición podría aumentar la eficiencia de la neurotransmisión de glutamato en la sinapsis implicada en la extinción del miedo. Del mismo modo, la administración de agentes de refuerzo indirecto de glicina como los inhibidores selectivos de la recaptación de glicina (SGRIs) durante la terapia de exposición podría potenciar la activación de receptores NMDA. Si esto da lugar a potenciación a largo plazo y plasticidad sináptica mientras las sinapsis son activadas por terapia de exposición, podría dar lugar a cambios estructurales en la amígdala relacionados con la vía de extinción del miedo y así el predominio de la vía de extinción sobre la vía condicionada del miedo.

la amígdala lateral y en la masa celular intercalada de las neuronas GABA inhibidoras mediante la psicoterapia. Si los receptores NMDA en estas dos sinapsis glutamatérgicas pudieran ser potenciados farmacológicamente para desencadenar una sólida potenciación a largo plazo de forma desproporcionada y plasticidad sináptica, sincronizado para que ocurra exactamente al mismo tiempo de este aprendizaje y terapia, que es exactamente cuando estas sinapsis son selectivamente activadas, teóricamente podría dar lugar a un predominio de la vía de extinción sobre la vía condicionada. Los estudios en animales respaldan esta posibilidad y los primeros estudios clínicos son alentadores aunque no siempre sólidos o consistentes hasta el momento. Entretanto, los psicofarmacólogos prudentes refuerzan su actual cartera de fármacos ansiolítico con psicoterapia concomitante, dado que muchos pacientes ya han obtenido un beneficio terapéutico reforzado a partir de esta combinación.

### Reconsolidación

La reconsolidación del bloqueo de los recuerdos del miedo es un segundo mecanismo que teóricamente podría ser terapéutico para pacientes con trastornos de ansiedad. Aunque, clásicamente, se creía que los recuerdos emocionales que han estado condicionados por el miedo duraban para siempre, recientes experimentos en animales muestran que los recuerdos emocionales pueden de hecho ser debilitados o incluso borrados en el momento en que se reexperimentan. Cuando el miedo es condicionado por primera vez, se dice que ese recuerdo queda "consolidado", un proceso molecular que algunos han considerado esencialmente permanente. Las pistas sobre el mecanismo de la consolidación inicial del condicionamiento del miedo partieron de observaciones de que los bloqueadores β y opioides potencialmente podían mitigar el condicionamiento del recuerdo traumático original, incluso en humanos; y algunos estudios muestran que estos agentes pueden potencialmente reducir la probabilidad de desarrollar TEPT tras una lesión traumática (Figura 9-32). Además, una vez que los recuerdos emocionales han sido consolidados como condicionamiento del miedo, los experimentos en animales ahora demuestran que no son necesariamente permanentes, sino que pueden cambiar cuando se recuperan. La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo consolidado del miedo lo hace lábil y requiere una síntesis de proteínas para mantener el recuerdo intacto. Los bloqueadores beta interrumpen la reconsolidación de los recuerdos del miedo así como la formación de condicionamiento del miedo (Figura 9-32). La investigación futura intenta determinar cómo usar la psicoterapia para provocar recuerdos emocionales y reactivarlos al producir un estado en el que se pueda administrar un agente farmacológico para interrumpir la reconsolidación de estos recuerdos emocionales y así aliviar los síntomas de ansiedad. Estamos en los primeros pasos en términos de la aplicación de este concepto en entornos clínicos, pero esta noción apoya la idea creciente de que la psicoterapia y psicofarmacología pueden funcionar en sinergia. Aún queda mucho por aprender sobre cómo explotar esta teórica sinergia.

## Tratamientos para los subtipos de trastorno de ansiedad

### Trastorno de ansiedad generalizada

Los tratamientos para el trastorno de ansiedad generalizada se superponen en gran medida con los de otros trastornos de ansiedad y depresión (Figura 9-33). Hoy, los tratamientos de primera línea incluyen SSRI e SNRI así como benzodiacepinas, buspirona y ligandos $\alpha_2\delta$ como pregabalina y gabapentina. Algunos prescriptores son reacios a administrar benzodiacepinas para los trastornos de ansiedad en general y para el TAG en particular debido a la naturaleza a largo plazo del TAG y a la posibilidad de dependencia, abuso, y reacciones de abstinencia de las benzodiacepinas.

Aunque no es una buena idea administrar benzodiacepinas a un paciente con un TAG que abusa de otras sustancias, particularmente alcohol, las benzodiacepinas pueden ser útiles al iniciar un SSRI o un SNRI, ya que estos agentes serotoninérgicos son a menudo activadores, difíciles de tolerar inicialmente, y tienen un inicio de acción retardado. Los ligandos $\alpha_2\delta$ son una buena alternativa a las benzodiacepinas en algunos pacientes. Las benzodiacepinas, por tanto, tienen un papel en algunos pacientes al inicio del tratamiento con otro agente que podría tener una acción más lenta o incluso ser activante. En otros pacientes que han experimentado solo un alivio parcial de los síntomas, las benzodiacepinas pueden ser útiles para "rellenar" la dosis de un SSRI o un IRNS. Las benzodiacepinas también puedes ser útiles para un uso intermitente ocasional cuando surgen los síntomas y es necesario un alivio rápido.

Debería señalarse que la remisión de todos los síntomas en pacientes con TAG que están tomando un SSRI o un IRSN puede ser más lenta en su inicio que en la depresión y puede demorarse seis meses o más. Si un paciente con TAG no obtiene respuesta tras varias semanas o meses de tratamiento, se puede plantear el cambo a otro SSRI/IRSN o a buspirona o potenciar con una benzodiacepina o un ligando $\alpha_2\delta$. Una falta de respuesta a los tratamientos de primera línea puede llevar a ensayos antidepresivos sedantes como la mirtazapina, trazodona, o los antidepresivos tricíclicos o incluso antihistamínicos sedantes como la hidroxicina. Aunque no está bien estudiado, el SPARI vilazodona podría, teó-

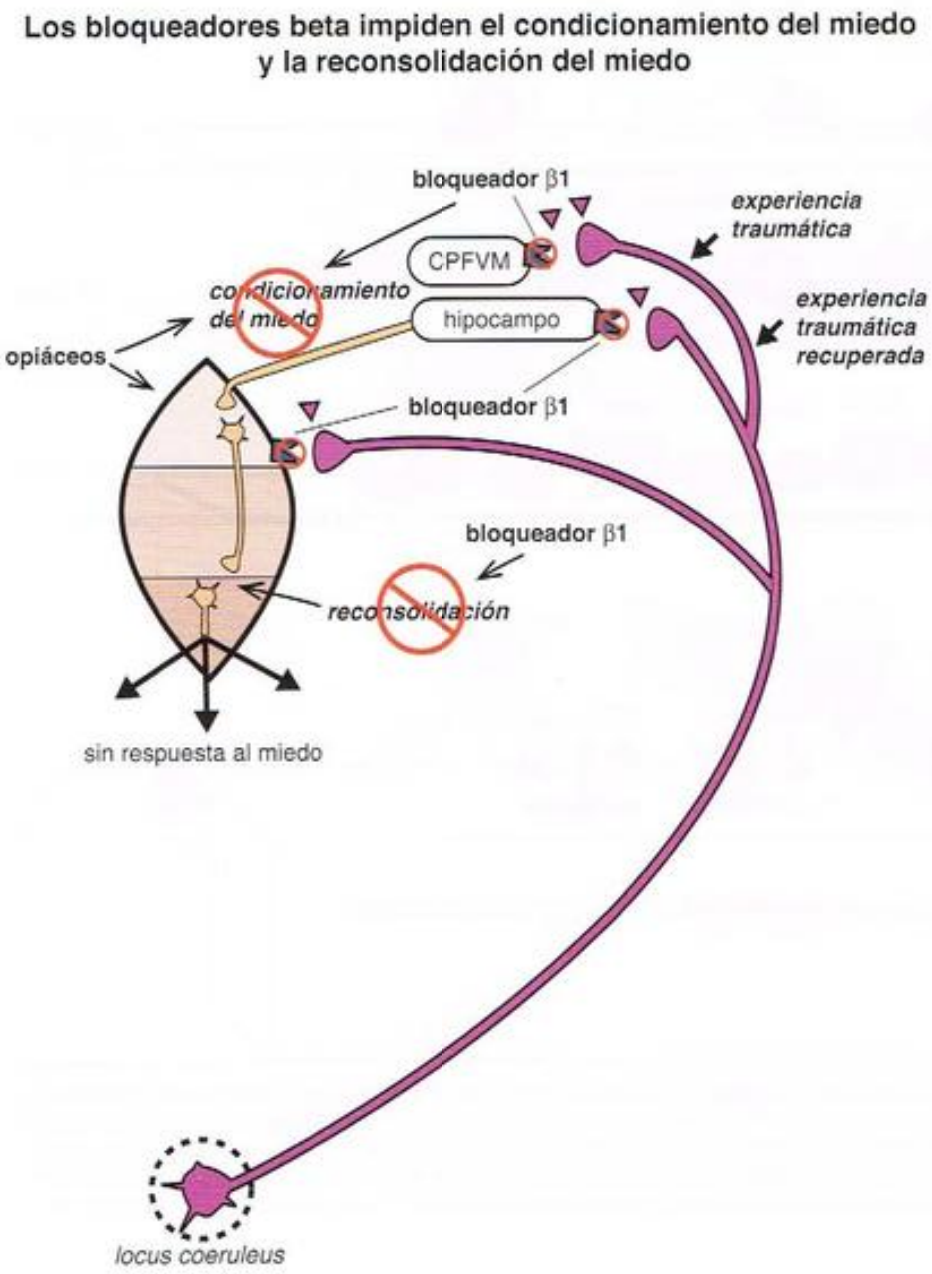



**Figura 9-32. Bloqueo del condicionamiento y reconsolidación del miedo.** Cuando el miedo es condicionado por primera vez, decimos que el recuerdo queda "consolidado" vía un proceso molecular que antes se creía que era permanente. Sin embargo, hay investigaciones que sugieren que la administración de bloqueadores β-adrenérgicos u opioides puede potencialmente mitigar el condicionamiento del recuerdo traumático original. Además, la investigación también demuestra ahora que incluso cuando los recuerdos emocionales han sido consolidados como condicionamiento del miedo, podrían cambiar cuando son recuperados. La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo consolidado del miedo lo hace más labil. Esto requiere una síntesis de proteínas para mantener el recuerdo intacto y, como en el condicionamiento del miedo, también podría ser interrumpido por bloqueadores β.

ricamente, tener eficacia para el TAG y podrían ser considerados como agentes de segunda línea. Tratamientos adyuvantes que pueden añadirse a las terapias de primera y de segunda línea del TAG incluyen hipnóticos para el insomnio persistente; antipsicóticos atípicos para los síntomas graves, refractarios e incapacitantes que no responden a tratamientos agresivos y psicoterapia cognitivo conductual. Tratamientos desfasados para la ansiedad, como los barbitúricos y el meprobamato, no se consideran apropiados en la actualidad, ya que contamos con otras opciones como las que se muestran en la Figura 9-33.

## Trastorno de pánico

Los ataques de pánico ocurren en muchos estados, no solo en el trastorno de pánico, y el trastorno de pánico es comórbido con frecuencia con los otros trastornos de ansiedad y con depresión mayor. Por esto no es sorprendente que los tratamientos actuales para el trastorno de pánico se solapen significativamente con aquellos para los otros trastornos de ansiedad y para la depresión mayor (Figura 9-34). Los tratamientos de primera línea incluyen SSRI e IRSN, ligandos $\alpha_2\delta$, así como benzodiacepinas, aunque las benzodiacepinas se usan a menudo como op-

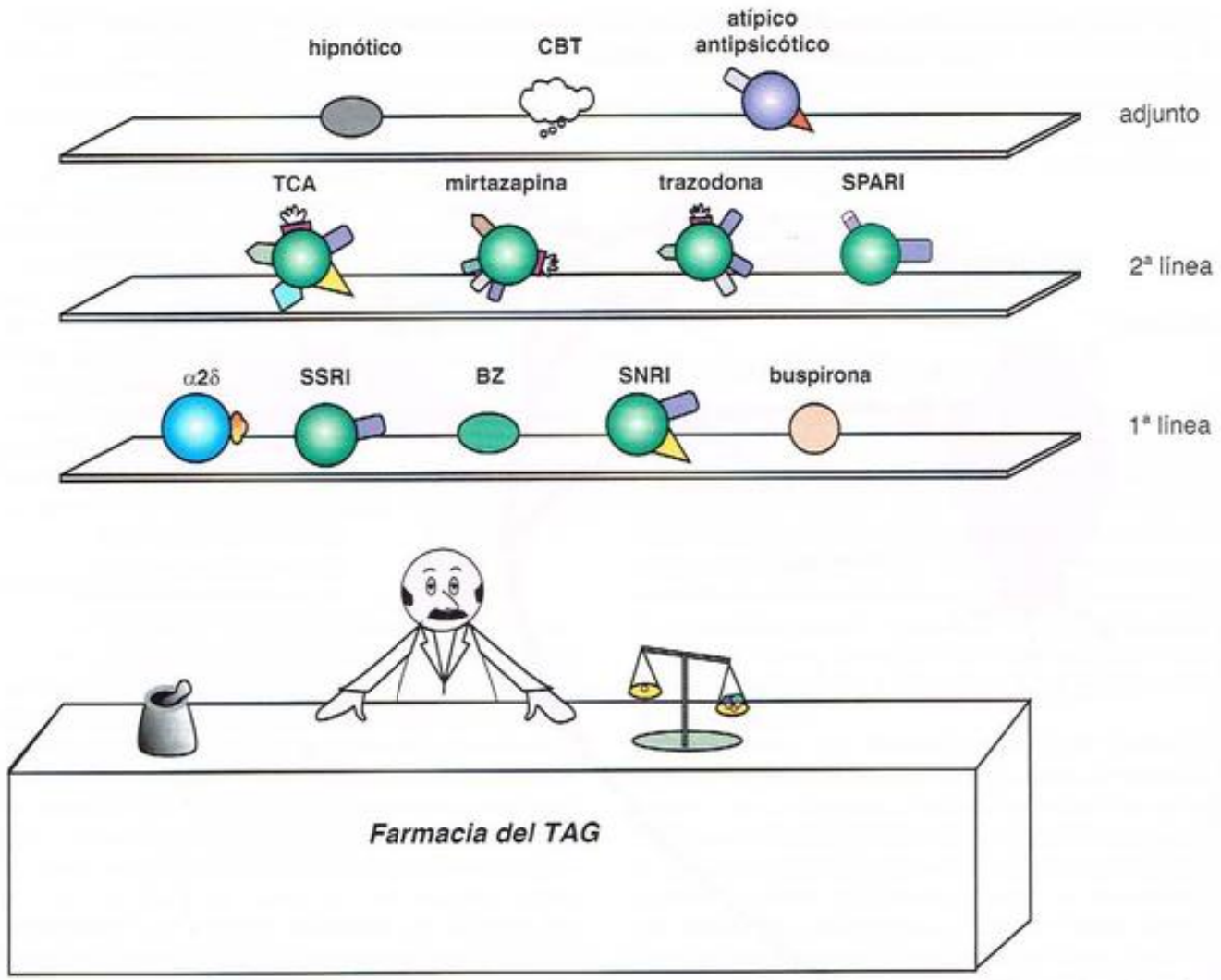



**Figura 9-33. Farmacia del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).** Los tratamientos de primera línea para el TAG incluyen ligandos $\alpha_2\delta$, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), benzodiacepinas, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y buspirona. Los tratamientos de segunda línea incluyen gabapentina o pregabalina, antidepresivos tricíclicos (ATC), mirtazapina y trazodona. Fármacos adyuvantes que pueden ser útiles incluyen los hipnóticos o un antipsicótico atípico; la terapia cognitivo conductual también es un componente importante del tratamiento para la ansiedad.

ción de segunda línea, durante el inicio de un tratamiento con un SSRI/IRSN, como uso de emergencia durante un ataque de pánico, o por una respuesta incompleta a un SSRI/IRSN. Los ligandos $\alpha_2\delta$ están aprobados para el tratamiento de ansiedad en Europa y en otros países, pero no en EE. UU.

Los tratamientos de segunda línea incluyen agentes más antiguos como los antidepresivos tricíclicos. La mirtazapina y la trazodona son antidepresivos sedantes que pueden ser útiles en algunos casos y se usan ocasionalmente como agentes potenciadores de los SSRI/IRSN cuando estos agentes de primera línea consiguen solo una respuesta terapéutica parcial. Los inhibidores de la MAO, analizados en el Capítulo 7, suelen quedar relegados en la psicofarmacología en general y en el tratamiento del trastorno de pánico en particular. No obstante, estos agentes pueden tener una potente eficacia en el trastorno de pánico y deberían ser considerados cuando fallan los agentes de primera línea y diversas estrategias de potenciación.

La terapia cognitivo conductual puede ser una alternativa o un refuerzo para potenciar las medidas psicofarmacológicas, modificar distorsiones cognitivas, y –mediante la exposición– disminuir conductas evitativas fóbicas.

## Trastorno de ansiedad social

Las opciones terapéuticas para este trastorno de ansiedad (Figura 9-35) son muy similares a las del trastorno de pánico, con algunas diferencias notorias. Los SSRI y los

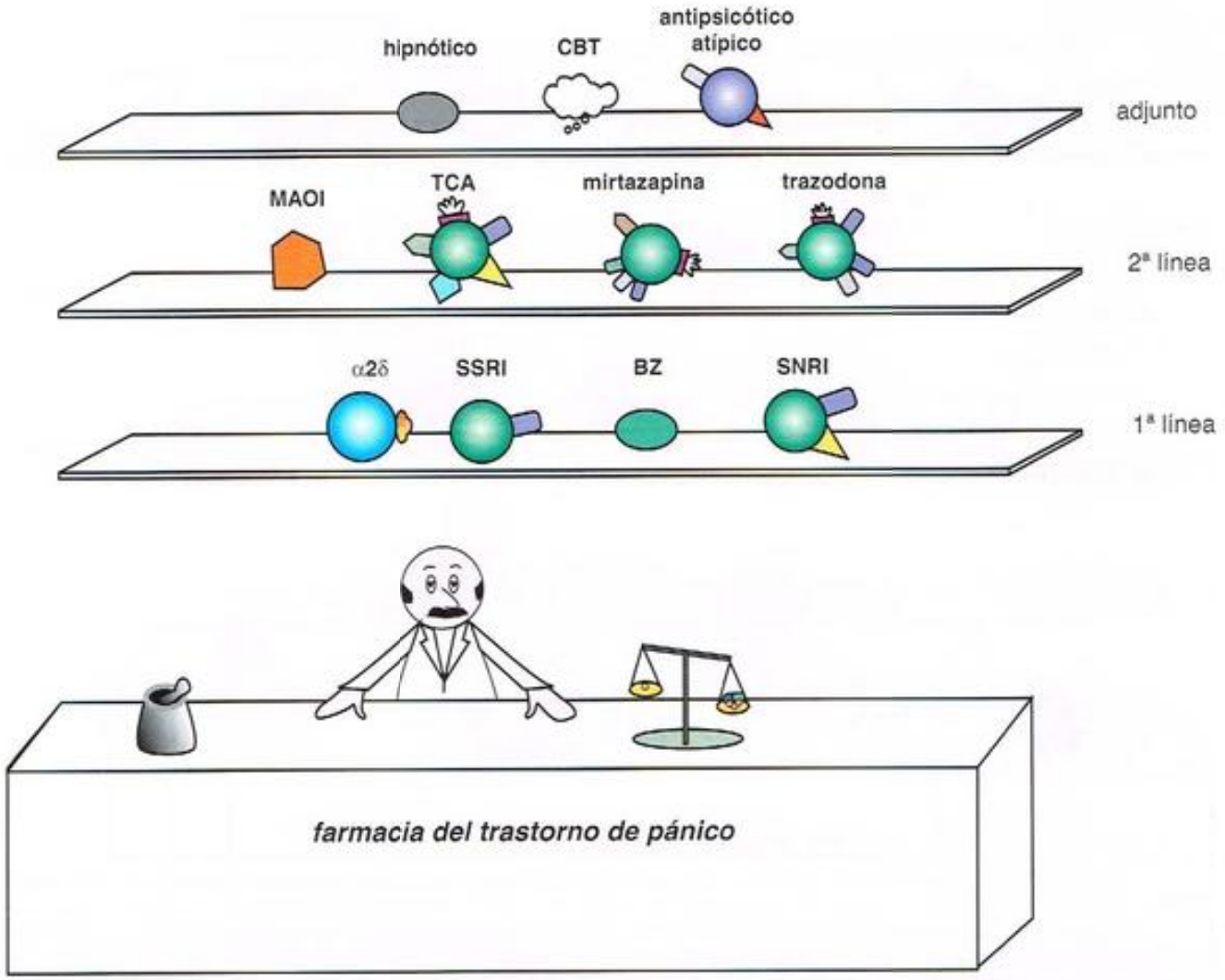



**Figura 9-34. Farmacia del trastorno de pánico.** Los tratamientos de primera línea para el trastorno de pánico incluyen ligandos $\alpha_2\delta$, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), benzodiacepinas e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Los tratamientos de segunda línea incluyen gabapentina o pregabalina, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs), antidepresivos tricíclicos (ATC), mirtazapina y trazodona. La terapia cognitivo conductual (CBT) puede ser beneficiosa para muchos pacientes. Además, existen medicaciones adyuvantes para los síntomas residuales que incluyen hipnóticos o un antipsicótico atípico.

IRSN, así como los ligandos $\alpha_2\delta$, son ciertamente terapias de primera línea, pero la utilidad de la monoterapia con benzodiacepinas para el tratamiento de primera línea no está, en general, tan ampliamente aceptado como sería en el TAG y el trastorno de pánico. Hay también menos evidencia de la utilidad de antidepresivos más antiguos para el trastorno de ansiedad social, particularmente los antidepresivos tricíclicos, pero también otros antidepresivos sedantes como la mirtazapina y la trazodona. Los beta bloqueadores, a veces con benzodiacepinas, pueden ser útiles para algunos pacientes con tipos leves de ansiedad social, como la ansiedad por el rendimiento. En la lista de tratamientos adyuvantes encontramos agentes para la dependencia/abuso de alcohol, como la naltrexona y la acamprosato, ya que muchos pacientes pueden descubrir la utilidad del alcohol para aliviar sus síntomas de ansiedad social y desarrollar dependencia/abuso. La psicoterapia cognitivo conductual puede ser una potente intervención, a veces mejor que los fármacos para ciertos pacientes, y a menudo útil en combinación con fármacos.

## Trastorno de estrés postraumático

Aunque se muestran bastantes tratamientos en la Figura 9-36, los tratamientos psicofarmacológicos para el TEPT en general pueden no ser tan efectivos como lo son en otros trastornos de ansiedad. Además, el TEPT tiene una

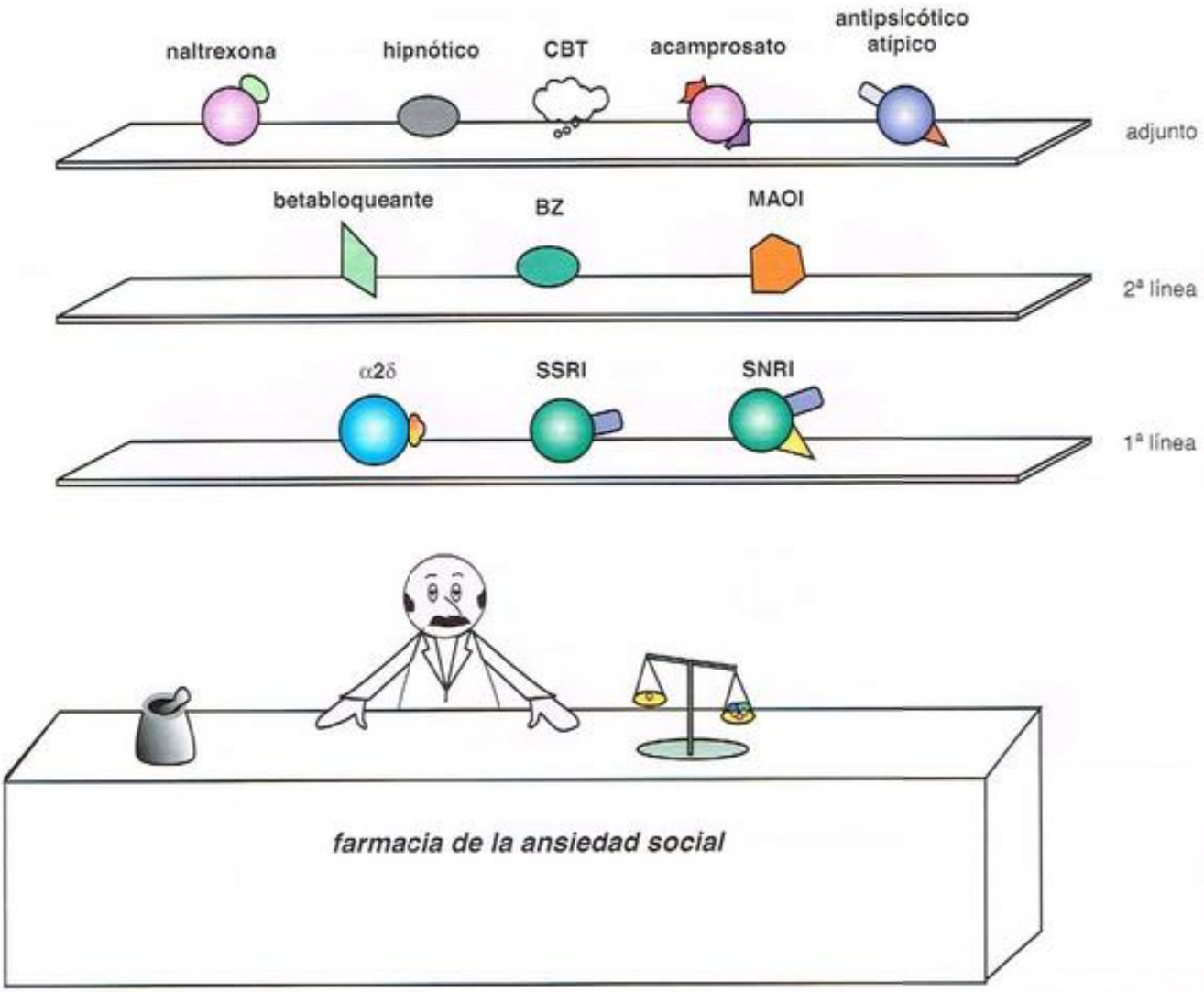



**Figura 9-35. Farmacia de la ansiedad social.** Los tratamientos de primera línea para el trastorno de ansiedad social incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), benzodiacepinas e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs) se han mostrado beneficiosos y pueden ser una opción de segunda línea; otras opciones de segunda línea incluyen gabapentina/pregabalina y β-bloqueantes. Algunas medicaciones pueden usarse como adyuvantes para los síntomas residuales; también puede ser útil la terapia cognitivo conductual (TCC).

comorbilidad tan alta que muchos de los tratamientos psicofarmacológicos son más efectivos cuando se centran en los estados comórbidos como depresión, insomnio, abuso de sustancias y dolor, en lugar de los síntomas centrales del TEPT. Los SSRI y los IRSN son probadamente efectivos y son considerados tratamientos de primera línea, pero generalmente dejan al paciente con síntomas residuales, incluyendo problemas de sueño. Por tanto, la mayoría de pacientes con TEPT no se tratan con monoterapia. Las benzodiacepinas deben usarse con precaución, no solo por su limitada evidencia de eficacia a partir de ensayos clínicos en el TEPT sino también porque algunos pacientes con TEPT abusan del alcohol y otras sustancias. Un tratamiento único para el TEPT es la administración de un antagonista $\alpha_1$ por la noche para prevenir pesadillas. El tratamiento preventivo con beta bloqueadores u opioides está explicado anteriormente, pero no es una opción terapéutica probada o práctica en este punto. Se necesitan tratamientos mucho más eficaces para el TEPT.

Gran parte del avance en el tratamiento del TEPT procede del uso de fármacos para tratar comorbilidades y psicoterapias para tratar síntomas centrales. La terapia de exposición es quizá la mas efectiva de las psicoterapias, pero se están investigando y empleando muchas formas de CBT en la práctica clínica, dependiendo de la formación del terapeuta y las necesidades específicas del individuo.

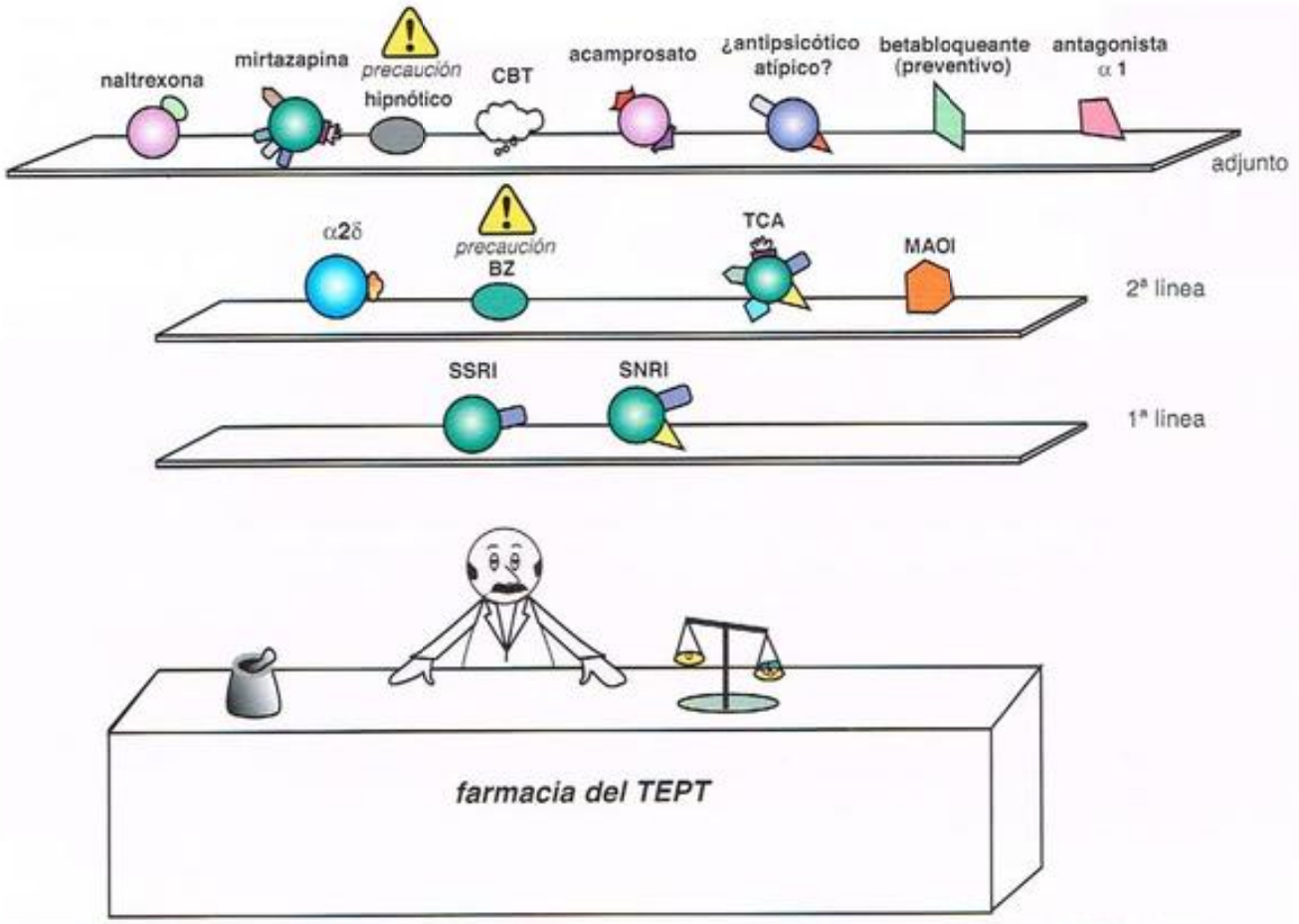



**Figura 9-36. Farmacia del trastorno de estrés postraumático (TEPT).** Los tratamientos de primera línea para el TEPT incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). En el TEPT, al contrario que en otros trastornos de la ansiedad, las benzodiacepinas no han mostrado utilidad, aunque pueden considerarse con precaución como una opción de segunda línea. Otros tratamientos de segunda línea incluyen ligandos $\alpha_2\delta$, gabapentina o pregabalina, antidepresivos tricíclicos (ATC), e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs). Algunas medicaciones pueden emplearse como adyuvantes para los síntomas residuales, y también está típicamente recomendada la terapia cognitivo conductual.

## Resumen

Los trastornos de ansiedad tienen unas características nucleares de miedo y preocupación que traspasan el espectro completo de los subtipos de trastornos de ansiedad, desde el trastorno de ansiedad generalizada al trastorno de pánico, pasando por el trastorno de ansiedad social y el trastorno de estrés postraumático. La amígdala tiene un papel central en la respuesta al miedo, y se cree que los circuitos córtico-estriado-talámico-corticales lo tienen en los síntomas de preocupación. Numerosos neurotransmisores participan en la regulación de los circuitos que subyacen en los trastornos de ansiedad. El GABA (ácido γ-aminobutírico) es un neurotransmisor clave en la ansiedad así como los ansiolíticos benzodiacepínicos que actúan en este sistema neurotransmisor. La serotonina, la norepinefrina, los ligandos $\alpha_2\delta$ para los canales de calcio regulados por voltaje, y otros reguladores de los circuitos de ansiedad son también analizados como opciones para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Un nuevo concepto que describe la producción de síntomas de ansiedad así como una posible nueva estrategia para tratar los síntomas de ansiedad es el de las acciones opuestas del condicionamiento al miedo *versus* la extinción del miedo en los circuitos de la amígdala, y aporta una base para nuevas aplicaciones terapéuticas que combinen psico- y farmacoterapia. Hay disponibles numerosos tratamientos para los trastornos de ansiedad, la mayoría de los cuales son similares para todo el espectro de los trastornos de ansiedad y también se usan para el tratamiento de la depresión.

Capítulo

# 11 Trastornos del sueño y de la vigilia y su tratamiento


**Neurobiología del sueño y de la vigilia** 445
El espectro de la activación 445
El interruptor del sueño/vigilia 445
Histamina 450

**Insomnio e hipnóticos** 452
¿Qué es el insomnio? 452
¿Tratamiento crónico para el insomnio crónico? 452
Hipnóticos benzodiacepínicos 454
Moduladores alostéricos positivos $GABA_A$ (PAMs) como hipnóticos 454
Insomnio psiquiátrico y los PAMs $GABA_A$ 455
Hipnóticos melatoninérgicos 457
Hipnóticos serotoninérgicos 457
Antagonistas de histamina $H_1$ como hipnóticos 459
Agonistas de dopamina y ligandos $\alpha_2\delta$ para insomnio relacionado con el síndrome de piernas inquietas (RLS) 461
Tratamientos conductuales del insomnio 462
Regulación del sueño de onda lenta 462
Antagonistas de orexina como nuevos hipnóticos 463

**Somnolencia diurna excesiva (hipersomnia) y agentes que fomentan la vigilia** 465
¿Qué es la somnolencia? 465
¿Qué tiene de malo el tener sueño continuamente? 465
Mecanismo de acción de los agentes que fomentan la vigilia 466

**Resumen** 469


En este capítulo se realiza una revisión de la psicofarmacología de los trastornos del sueño y de la vigilia. Se incluye una pequeña exposición sobre los síntomas, los criterios diagnósticos y los tratamientos que a su vez pueden estar asociados con el origen del insomnio, de la somnolencia diurna excesiva o de ambos. Se hace una mención somera de las descripciones clínicas y de los criterios formales que sirven para diagnosticar los trastornos del sueño. Para completar estos aspectos clínicos, se recomienda al lector la consulta de las fuentes habituales de referencia. A lo largo de la exposición se enfatiza la relación existente entre algunos circuitos cerebrales, con sus neurotransmisores, y las alteraciones que causan insomnio o somnolencia. El objetivo de este capítulo es proporcionar al lector las ideas sobre los aspectos clínicos y biológicos que intervienen en el sueño y en el estado de vigilia, conocer los mecanismos con los que se pueden alterar esos procesos y cómo muchos tratamientos nuevos y actualmente en investigación pueden resolver los síntomas de insomnio y de somnolencia asociados.

La detección, evaluación y tratamiento de los trastornos del sueño/vigilia forman parte de la valoración psiquiátrica habitual. Los psicofarmacólogos modernos tienden cada vez más a considerar el sueño como una "constante vital" psiquiátrica, razón por la que se piensa que cualquier problema que se detecte en relación con el sueño requerirá una evaluación rutinaria y un tratamiento sintomático. Se trata de algo similar a lo que se muestra en el Capítulo 10 en relación al dolor, igualmente considerado como una "constante vital" psiquiátrica. Por tanto, los trastornos del sueño (y del dolor) son tan importantes, tan frecuentes, y aparecen de forma transversal en tantos cuadros en psiquiatría, que su resolución –sin importar el trastorno psiquiátrico en el que estén presentes– se considera imprescindible para conseguir la completa remisión sintomática del paciente.

Muchos de los tratamientos que aparecen en este capítulo se comentan también en capítulos anteriores. Para encontrar más detalles sobre los mecanismos de acción de tratamientos del insomnio que también son utilizados en la depresión se remite al lector al Capítulo 7. Para aquellos tratamientos del insomnio que comparten el mismo mecanismo de acción con los ansiolíticos benzodiacepínicos, se remite al lector al Capítulo 9. Para diversos tratamientos de la hipersomnia, especialmente con estimulantes, el lector es remitido al Capítulo 12 sobre TDAH, y al Capítulo 14 sobre abuso de drogas y uso y

abuso de estimulantes. El contenido de este capítulo tiene carácter conceptual, no pragmático. El lector deberá consultar manuales de farmacología estándar (como *Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guía del prescriptor)* para obtener más detalles sobre dosis, efectos secundarios, interacciones y otras cuestiones relevantes a la hora de prescribir estos fármacos en la práctica clínica.

# Neurobiología del sueño y de la vigilia

## El espectro de la activación

Aunque muchos expertos se aproximan al estudio del insomnio y de la somnolencia tratando de buscar las *alteraciones* que los originan, otros muchos psicofarmacólogos más pragmáticos consideran el insomnio y la somnolencia diurna excesiva como *síntomas* clave presentes en muchas situaciones y que aparecen a lo largo de un espectro que va desde el estado de activación deficiente al de activación excesiva (Figura 11-1). De esta forma, una persona despierta, activa, creativa y con capacidad para resolver problemas, presenta un balance adecuado entre los estados extremos de activación excesiva y activación deficiente (funcionamiento cerebral basal en gris en la mitad del espectro, en la figura 11-1). Conforme aumenta la activación más allá de lo normal durante el día, se pasa a un estado de hipervigilancia (Figura 11-1); si este incremento ocurriese durante la noche, se hablaría de insomnio (Figura 11-1 y sobreactivación en el cerebro, en rojo en el lado derecho del espectro en la Figura 11-2). Por tanto, desde una perspectiva terapéutica, el insomnio puede ser considerado como un estado de activación nocturna excesiva, desde el que tratamos de desplazar al paciente que lo padece hacia el estado de sueño a través de la utilización de sustancias hipnóticas (Figura 11-2).

En el otro extremo, cuando aparece una disminución en el nivel de activación, los síntomas pueden pasar progresivamente de una simple atención deficiente a formas más graves de disfunción cognitiva, llegando al estado de somnolencia diurna excesiva, en el que se pueden sufrir crisis de sueño (Figura 11-1, e hipoactivación del cerebro en azul, en el lado izquierdo del espectro, Figura 11-3). Desde la perspectiva del tratamiento, el sueño podría ser entendido, por tanto, como un trastorno por estado de activación deficiente durante el día en el que los agentes que fomentan la vigilia tratarán de mover al paciente desde ese estado de activación pobre a un estado de vigilia donde el nivel de activación esté normalizado (Figura 11-3).

En la Figura 11-1 se explica cómo esa distorsión cognitiva es el resultado tanto de una activación deficiente como excesiva, en consonancia con el hecho de que las neuronas piramidales del cortex puedan estar "afinadas" óptimamente cuando haya que realizar una actividad importante o "desafinadas" cuando no haya una actividad que lo requiera. En las Figuras 11-1 a 11-3 vemos cómo el espectro de estados de activación está determinado por la acción de cinco neurotransmisores en los cerebros que aparecen en esas figuras (histamina, dopamina, noradrenalina, serotonina y acetilcolina). A veces, la suma de estos circuitos se conoce con el nombre de sistema reticular activador ascendente, pues se sabe que trabajan de forma conjunta para regular el estado de activación. Este mismo sistema neurotransmisor ascendente es bloqueado en varios puntos por diferentes agentes que causan sedación. El mecanismo de acción de los fármacos sedantes sobre estos cinco neurotransmisores se comenta en el Capítulo 5 y aparece ilustrado en la Figuras 5-38. En la Figura 11-1 se muestra que una activación excesiva puede superar el insomnio para llegar hasta el pánico, alucinaciones e incluso psicosis abierta (en el extremo derecho del espectro.

## El interruptor del sueño/vigilia

Hemos comentado cómo los sistemas de neurotransmisores ascendentes desde el tallo cerebral pueden regular el sistema de activación cortical gradualmente, como si se tratara del modulador del volumen en la radio o de un reostato en un sistema de iluminación. Existe, además, otro conjunto de circuitos en el hipotálamo que regulan el sueño y la vigilia de manera discontinua, como un interruptor de encendido y apagado. De hecho no sorprende que a este sistema se lo denomine *"interruptor del sueño-vigilia"* (Figura 11-4). El interruptor de "encendido" se conoce como *"promotor del despertar"* y se localiza en el interior de los núcleos tuberomamilares (NTM) del hipotálamo (Figura 11-4A). El interruptor de "apagado" se conoce como *"promotor del sueño"* y está localizado en los núcleos preópticos ventrolaterales (POVL) del hipotálamo (Figura 11-4B).

Otros dos conjuntos de neuronas que actúan también como reguladoras del mecanismo de sueño/vigilia se muestran en la Figura 11-4: las neuronas que contienen orexina en el hipotálamo lateral (LAT) y las neuronas sensibles a la melatonina de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ). El hipotálamo lateral sirve para estabilizar y estimular el despertar a través de un neurotransmisor que se conoce con dos nombres diferentes: orexina e hipocretina. Estas neuronas del hipotálamo lateral y la orexina que contienen se pierden en la narcolepsia, especialmente en la narcolepsia con cataplexia. Más adelante, en este capítulo, veremos algunos nuevos hipnóticos (antagonistas de la orexina) que bloquean los receptores de estos neurotransmisores. El NSQ es el reloj interno del cerebro y regula los ciclos circadianos del sueño y de la vigilia respondiendo a lo programado por hormonas, como la melatonina, y por el ciclo de luz y oscuridad. Los ritmos circadianos y el NSQ se presentan en el Capítulo 7 sobre los antidepresivos y se ilustra en las Figuras 7-39 a 7-42.

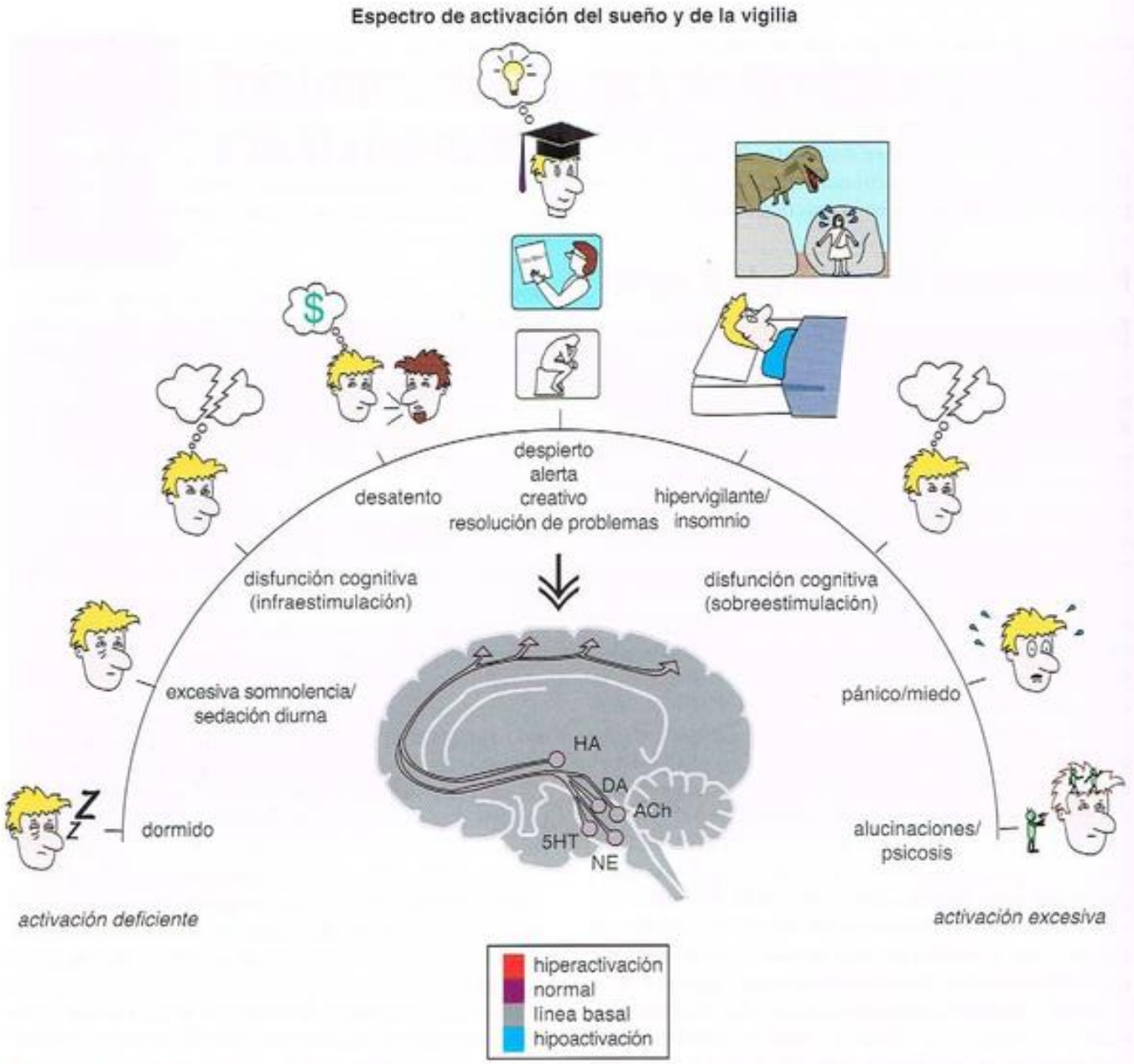



**Figura 11-1. Espectro de activación del sueño y de la vigilia.** El estado de activación va más allá del simple estar "despierto" y "dormido". Podría parecerse más a un dial con múltiples fases que se extenderían a lo largo de un espectro. La fase del espectro que determina el estado de vigilia está condicionada por la acción de cinco neurotransmisores clave: (HA), dopamina (DA), norepinefrina (NE), serotonina (5HT) y acetilcolina (ACh). Cuando se da un balance adecuado entre los estados extremos de sueño y de alerta [representado por la línea basal de color gris en la figura del cerebro] uno está despierto, alerta y es capaz de funcionar adecuadamente. Conforme nos movemos hacia la derecha del dial, existe un estado de mayor alerta que puede provocar hipervigilancia y, como consecuencia, insomnio durante la noche. Cuando el estado de activación se incrementa aún más, pueden originarse disfunciones cognitivas, pánico e incluso, en casos extremos, se podrían llegar a producir alucinaciones. En el lado contrario, cuando el estado de alerta disminuye, los sujetos pueden presentar déficit de atención, alteraciones cognitivas, somnolencia y finalmente el sueño.

El sistema circadiano de vigilia se muestra en la Figura 11-5 en dos ciclos completos de 24 horas. En la Figura 11-5 también aparece el ciclo de sueño ultradiano (un ciclo más corto que el de día completo, en el que se entra y se sale del sueño REM –movimientos ocular rápido– y del sueño de onda lenta en múltiples ocasiones a lo largo de la noche. También se muestra el impulso homeostático de sueño en la Figura 11-5, en la que se observa cómo aumenta el impulso de dormir conforme avanza el día, probablemente debido al cansancio acumulado y disminuye por la noche con el descanso. El nuevo neurotransmisor adenosina se asocia con el ciclo homeostático y parece ser que se acumula conforme este regulador se incrementa durante el día y disminuye durante la noche. Se sabe que la cafeína es un antagonista de la adenosina, lo que puede explicar en parte esta capacidad para despertar y reducir

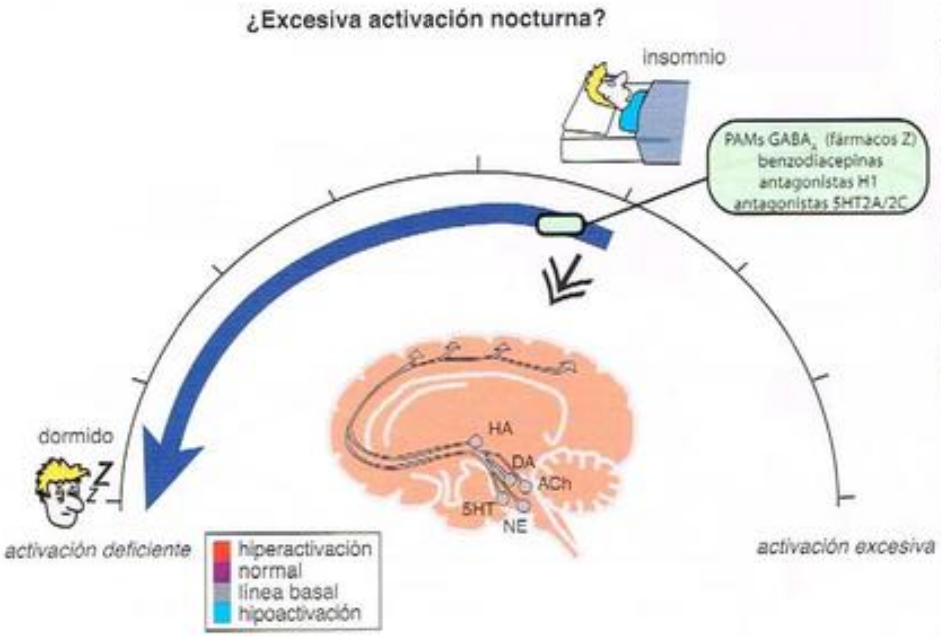



**Figura 11-2. Insomnio: ¿Excesiva activación nocturna?** El insomnio puede ser entendido como un estado de activación durante la noche, lo que representamos aquí como un cerebro en rojo (sobreactivado). Los agentes que reducen la activación del cerebro como los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA (como por ejemplo, las benzodiacepinas, los "fármacos Z"), los antagonistas de la histamina 1 y los antagonistas de la serotonina 2A/2C) pueden transformar el estado de hiperactivación en sueño.

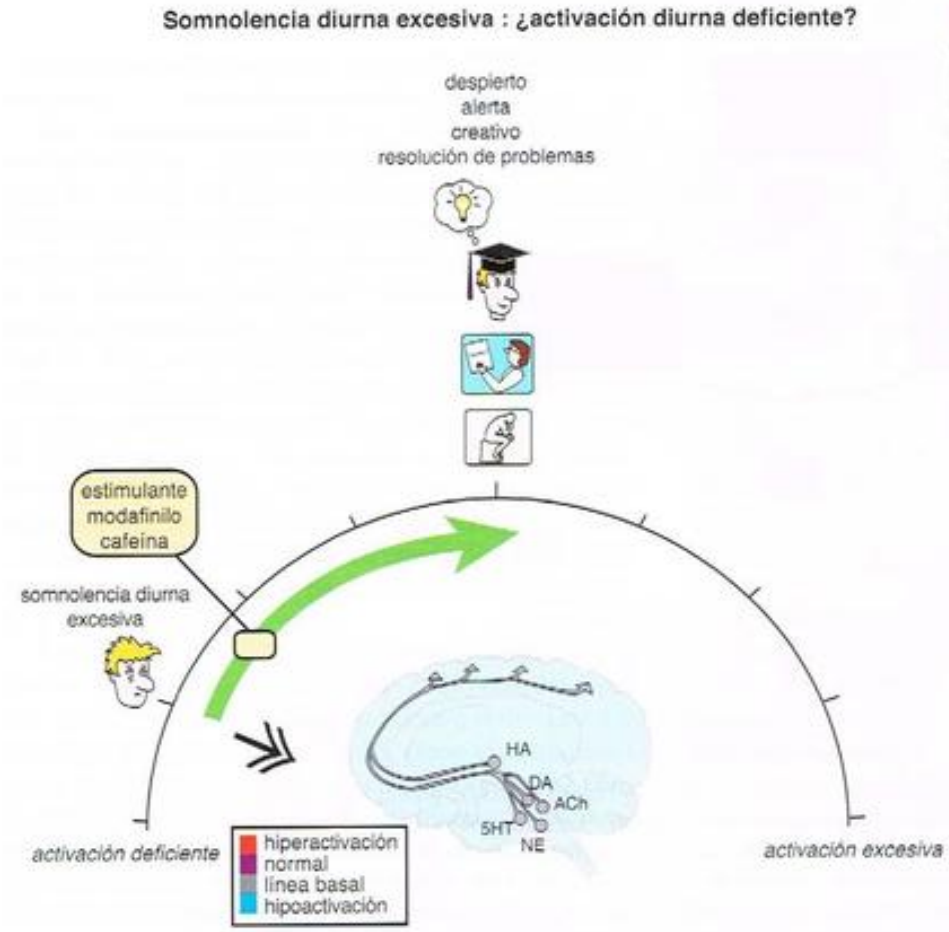
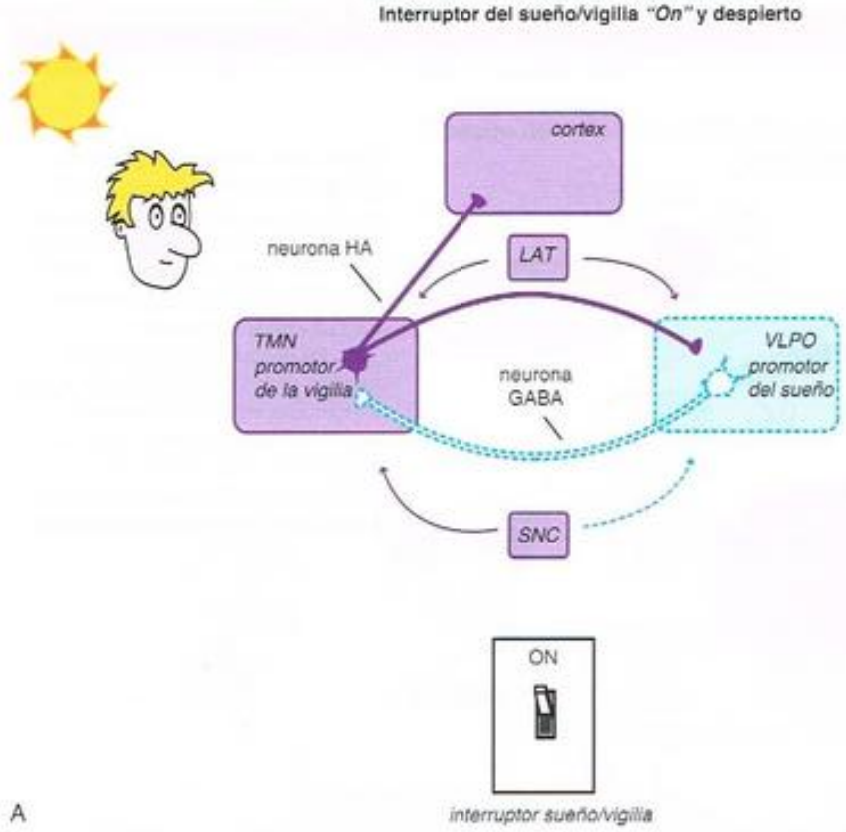



**Figura 11-3. El sueño excesivo diurno puede entenderse como un estado de hipoactivación diurna, que se representa aquí como un cerebro en azul (hipoactivo).** Los agentes que aumentan la activación cerebral como los estimulantes, el modafinilo y la cafeína pueden hacer variar el estado de activación desde la hipoactividad hasta la vigilia, con un estado normal de alerta.



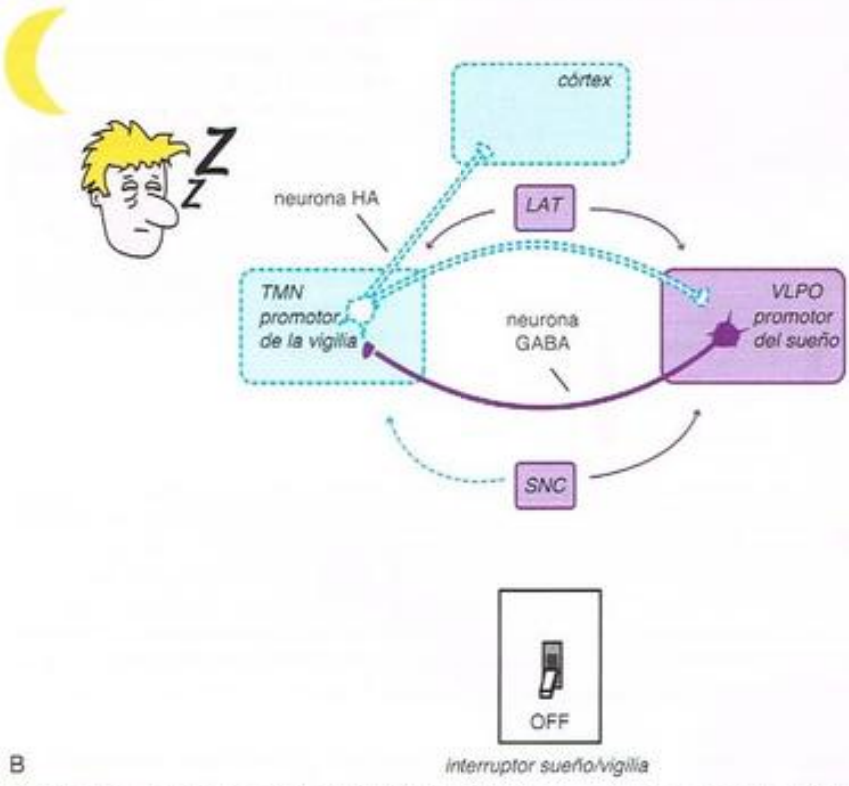




**Figura 11-4. Interruptor del sueño/vigilia.** El hipotálamo es el centro de control del sueño y la vigilia y el circuito específico que lo controla se denomina interruptor del sueño/vigilia. El interruptor de "apagado" *(off)*, o promotor del sueño, se localiza en el núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo (POVL); Mientras que el interruptor de "encendido" *(on)*, promotor de la vigilia, se localiza en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (NTM). Dos neurotransmisores clave regulan este interruptor: la histamina desde el NTM y el GABA desde el núcleo POVL. (A) Cuando el NTM está activo y descarga histamina en el córtex y en el núcleo POVL, el promotor de la vigilia permanece activado y el del sueño, por tanto, inhibido. (B) Cuando el POVL se activa y el GABA se descarga en el NTM, el promotor del sueño permanece encendido y el de la vigilia, inhibido. El interruptor sueño/vigilia también se regula por medio de las neuronas de orexina/hipocretina del hipotálamo lateral (LAT), que estabiliza el estado de vigilia y por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo que es el reloj interno del cuerpo que es activado por la melatonina, la luz y la actividad para promover tanto el sueño como la vigilia.

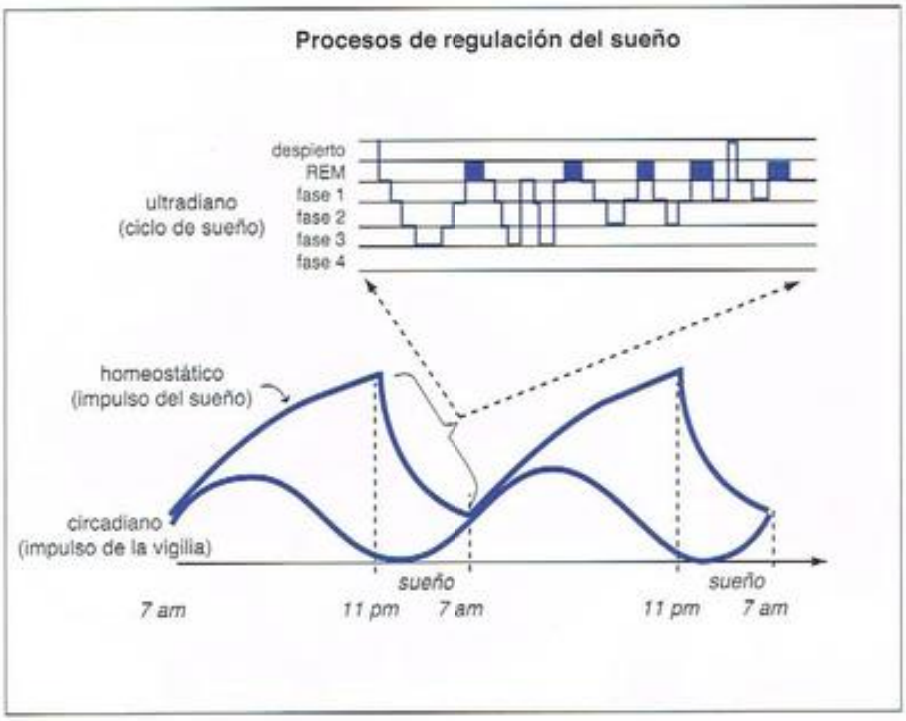



**Figura 11-5. Procesos de regulación del sueño.** Aquí se representan varios procesos que regulan el ciclo sueño/vigilia. El impulso circadiano de la vigilia es el resultado de los estímulos (de la luz, de la melatonina y de la actividad o del movimiento) en los núcleos supraquiasmáticos. La función homeostática reguladora del sueño se activa durante el periodo de vigilia y desciende su activación durante el sueño. Conforme progresa el día, el impulso circadiano de la vigilia disminuye y la actividad homeostática del sueño aumenta hasta que se alcanza un punto extremo en el que se dispara el promotor del sueño de los núcleos preópticos ventrolaterales (POVL) que descargan GABA en los núcleos tuberomamilares (NTM) y se inhibe el estado de vigilia. El sueño consiste en sí mismo en la suma de múltiples fases como esta que se repiten de forma cíclica; este proceso se conoce como ciclo ultradiano y se muestra en la parte superior de la figura.

el cansancio en oposición a la regulación endógena de la adenosina en el control homeostático del sueño.

Dos neurotransmisores clave regulan el interruptor sueño/vigilia: la histamina desde los NTM y el GABA desde los POVL. De esta manera, cuando el interruptor sueño/vigilia está activado, el promotor de la vigilia se activa y se descarga la histamina. Cuando el día va pasando, las vías circadianas del despertar van disminuyendo y los circuitos homeostáticos del sueño se incrementan (Figura 11-4). Esto ocurre tanto en el córtex para proporcionar activación, como en el POVL para inhibir el promotor de la vigilia. Conforme avanza el día, el impulso circadiano de vigilia disminuye y el impulso del sueño homeostático, aumenta (Figura 11-5); finalmente, se alcanza un punto extremo y el promotor del sueño de los POVL se dispara, el interruptor sueño/vigilia pasa a estado de apagado y se libera GABA en los NTM para inhibir la vigilia (Figura 11-4).

Los trastornos caracterizados por la somnolencia diurna excesiva se pueden explicar como una desconexión del interruptor sueño/vigilia durante el día. Los tratamientos para fomentar la vigilia, como el modafinilo, que se administran durante el día pueden variar el balance del estado de vigilia a través de la liberación de histamina desde las neuronas de los NTM. Se desconoce el mecanismo exacto para esta estimulación de la secreción de histamina mediante modafinilo u otros estimulantes, pero existe la hipótesis de que es la consecuencia de la acción de estas sustancias promotoras de la vigilia sobre las neuronas de dopamina, especialmente mediante el bloqueo del transportador de dopamina (DAT).

Por otra parte, los trastornos caracterizados por el insomnio se explican como una activación del interruptor del sueño/vigilia durante la noche. El insomnio se puede tratar tanto con agentes que refuerzan la acción GABA, inhibiendo así el promotor de la vigilia, como a través de agentes que bloquean la acción de la histamina liberada desde el promotor de la vigilia que actúa sobre los receptores $H_1$ postsinápticos.

Los trastornos asociados a una alteración en el ritmo circadiano se pueden explicar tanto por una "fase retrasada", con el promotor del sueño y el interruptor del sueño/vigilia activados demasiado tarde en un ciclo normal de 24 horas), como por una "fase avanzada", con el promotor de la vigilia y el interruptor sueño/vigilia activados demasiado pronto en un ciclo normal de 24 horas. Es decir, los individuos que tienen una fase retrasada, incluidos muchos pacientes ancianos con depresión y muchos adolescentes, tienen todavía apagado el interruptor del sueño/vigilia cuando ya es hora de despertarse (ver explicación en Capítulo 7 y Figura 7-39). Si se administra luz matinal o melatonina nocturna, se logra reajustar el reloj circadiano en el NSQ lo que hace que la persona se despierte antes. Otros sujetos pueden tener avance de fase como ocurre con frecuencia en personas mayores. Si se le da a estos sujetos luz nocturna o melatonina por la mañana, se puede reajustar su NSQ y así favorecer que el interruptor del sueño/vigilia permanezca apagado algún tiempo más, recuperando de esta forma el ritmo normal.

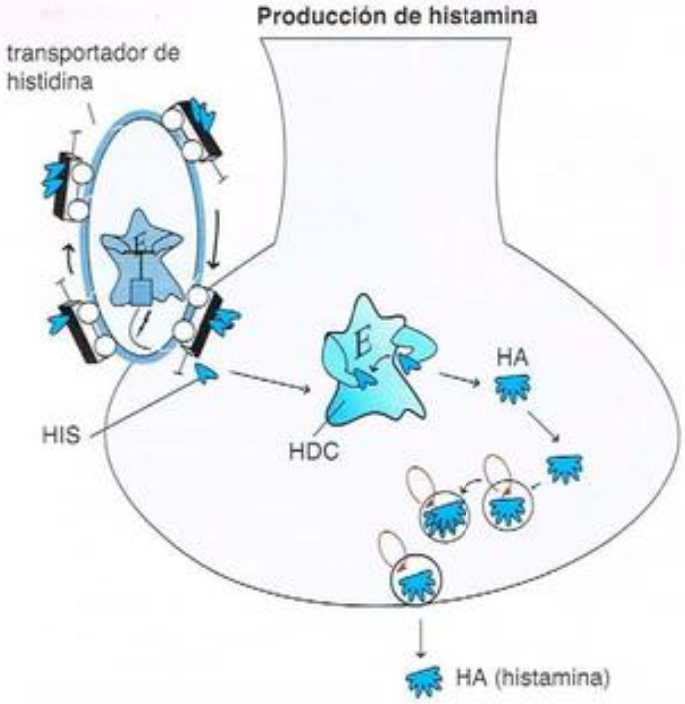



**Figura 11-6. Producción de histamina.** La histidina, un precursor de la histamina, es transportada al interior de las terminaciones nerviosas de neuronas histaminérgicas y transformada en histamina a través de la enzima histidina decarboxilasa (HDC). Tras la síntesis, la histamina queda incluida en vesículas donde se almacena hasta ser liberada en la sinapsis durante la neurotransmisión.

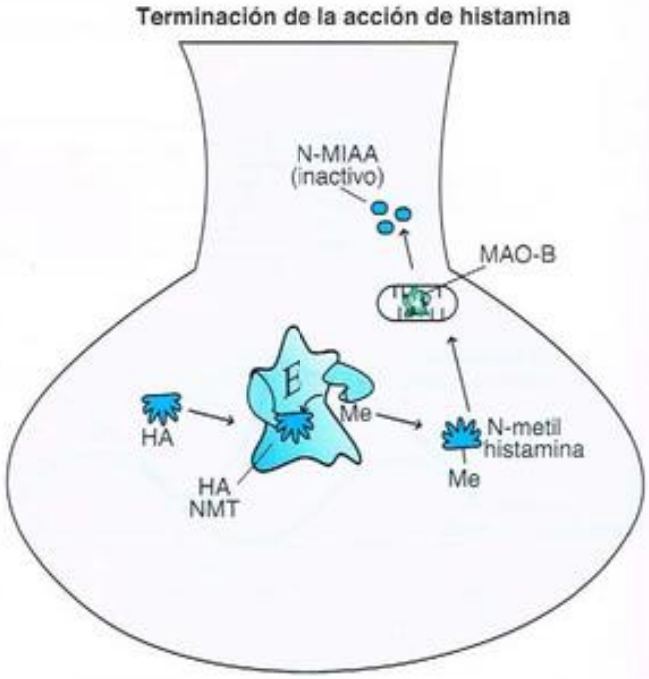



**Figura 11-7. Terminación de la acción de la histamina.** La histamina puede descomponerse intracelularmente en dos enzimas. La histamina *N*-metil-transferasa (histamina NMT) convierte la histamina en *N*-metil-histamina, que después es convertida por la monoaminooxidasa B (MAO-B) en la sustancia inactiva ácido *N*-metil-indoleacético (N-MIAA).

## Histamina

La histamina es uno de los neurotransmisores reguladores principales de la vigilia y es el objetivo de muchos fármacos promotores de la vigilia (mediante liberación de histamina) y promotores del sueño (antihistamínicos). La histamina se produce a partir del aminoácido histidina que es transportado al interior de las neuronas histamínicas y convertido en histamina a través de la enzima histidina decarboxilasa (Figura 11-6). La histamina se inactiva con la actuación de dos enzimas secuenciales: histamina-*N*-metil transferasa, que transforma histamina en *N*-metil-histamina y MAO-B, que transforma *N*-metil-histamina en N-MIAA (ácido *N*-metil indolacético), una sustancia inactiva (Figura 11-17). Otras enzimas, como la diamina oxidasa, pueden también inactivar la acción de histamina fuera del cerebro. Hay que señalar que aparentemente no existe bomba de recaptación para la histamina. Por tanto, la histamina se difunde ampliamente desde su sinapsis, como ocurre con la dopamina en el prefrontal.

Existen muchos receptores de histamina (Figuras 11-8 a 11-11). El receptor postsináptico de la histamina 1 ($H_1$) es el mejor conocido (Figura 11-9 A) porque es la diana de los "antihistamínicos" (por ej., antagonistas $H_1$) (Figura 11-9B). Cuando la histamina $H_1$ actúa sobre los receptores de histamina, activa la proteína G asociada al sistema de segundo mensajero que activa al fosfatidil inositol y el factor de transcripción cFOS, dando lugar al estado de vigilia, de alerta normal y de actividad procognitiva (Figura 11-9A). Cuando se bloquean estos receptores $H_1$ en el cerebro, se interfiere la función promotora de la vigilia de la histamina y de esta manera se puede producir sedación, somnolencia o sueño (Figura 11-9B).

Los receptores de histamina 2 ($H_2$), conocidos por su acción en la secreción ácida del estómago y por ser el objetivo de múltiples fármacos antiulcerosos, también aparecen en el cerebro (Figura 11-10). Estos receptores postsinápticos también activan la proteína G del sistema de segundo mensajero con cAMP, fosfoquinasa A y el producto genético CREB. La acción de los receptores $H_2$ en el cerebro todavía está siendo determinada pero aparentemente no parece estar asociada directamente con el estado de alerta.

Existe un tercer receptor de histamina en el cerebro que se llama receptor $H_3$ (Figuras 11-8 y 11-11). Los receptores de histamina tipo 3 son presinápticos (Figura 11-11B) y funcionan como autorreceptores (Figura 11-11B). Es decir, cuando la histamina se une a estos receptores se produce un descenso de su liberación (Figu-

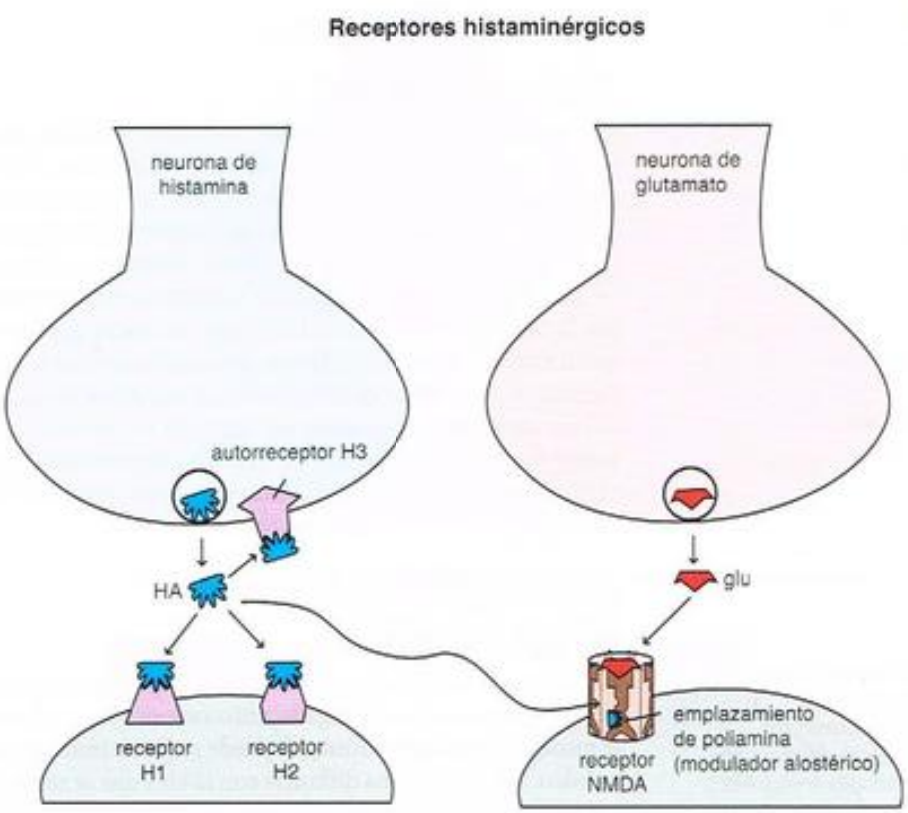



**Figura 11-8. Receptores de histamina.** Aquí se muestran los receptores de histamina que regulan su neurotransmisión.
Los receptores de histamina 1 y 2 son postsinápticos, mientras que los receptores de histamina 3 son autorreceptores presinápticos. También existe un sitio de unión a la histamina en los receptores NMDA –puede actuar en el lugar de la poliamina, que actúa como modulador alostérico.

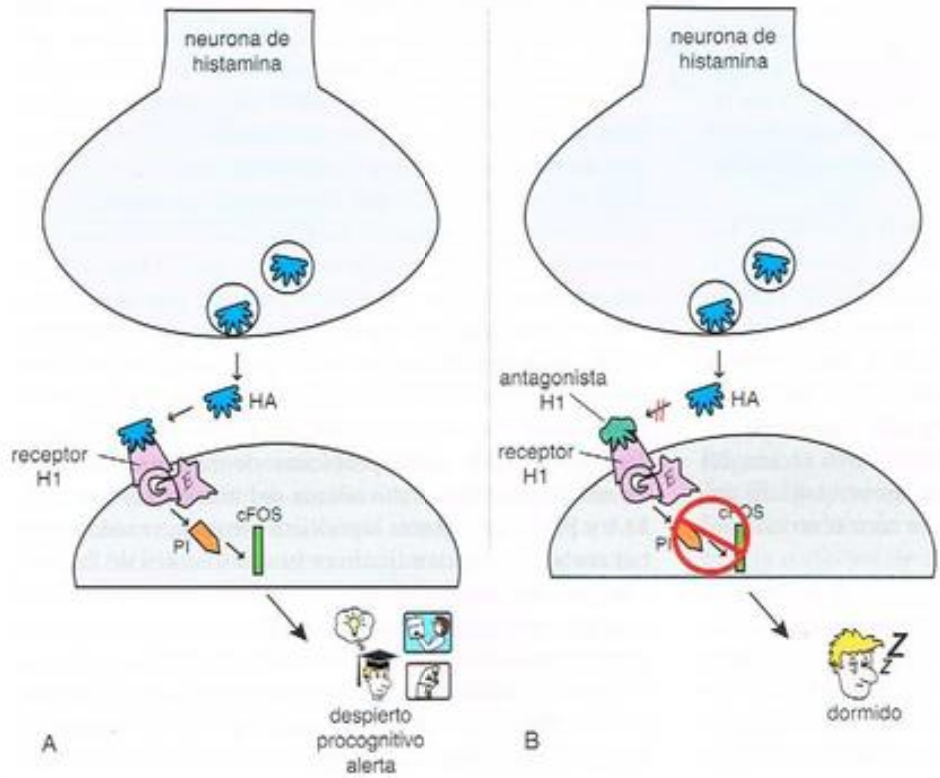



**Figura 11-9. Receptores de histamina 1.** (A) Cuando la histamina se une a los receptores postsinápticos $H_1$, activa un sistema de segundo mensajero asociado a la proteína G que produce fosfatidil inositol y el factor de transcripción cFOS. Así se produce el estado de vigilia y de alerta normal. (B) Los antagonistas de la histamina 1 evitan la activación de este segundo mensajero y, por tanto, pueden provocar somnolencia.

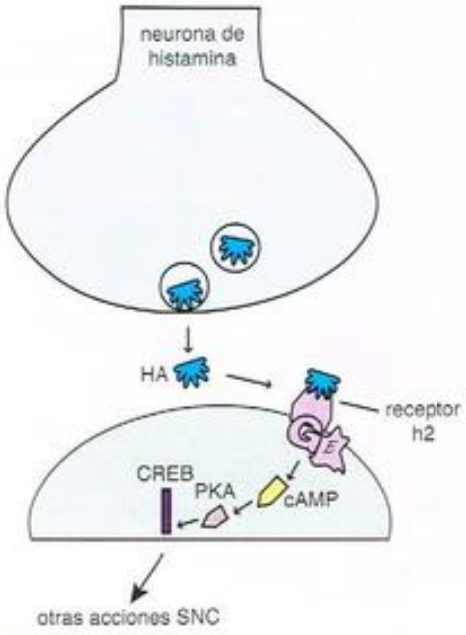



**Figura 11-10. Receptores de histamina 2.** Los receptores de histamina 2 están presentes tanto en el cuerpo como en el cerebro. Cuando la histamina se une a los receptores tipo 2 se activa una proteína G asociada al sistema de segundo mensajero con cAMP, fosfoquinasa A, y el producto génico CREB. La función de los receptores de histamina tipo 2 en el cerebro todavía no se ha determinado.

ra 11-11B). Una novedosa aproximación de los fármacos para promover el estado de alerta y las funciones cognitivas consiste en bloquear estos receptores de histamina y permitir de esta forma que la histamina actúe en los receptores $H_1$ para producir los efectos deseados (figura 11-11C). Hay varios antagonistas $H_3$ en desarrollo clínicos actualmente.

Hay un cuarto tipo de receptor de la histamina, $H_4$, pero se desconoce si actúa en el cerebro. Finalmente, la histamina actúa también en los receptores NMDA (Figura 11-8). Resulta interesante que la histamina cuando se difunde lejos de su sinapsis hacia una sinapsis de glutamato con receptores NMDA, puede actuar en un emplazamiento modulador alostérico, denominado emplazamiento de la poliamina, y con ello modificar la acción del glutamato en los receptores NMDA (Figura 11-8). El papel de la histamina y la función de esta acción no está del todo aclarado.

Todas las neuronas de histamina surgen de una pequeña área del hipotálamo conocida como el núcleo tuberomamilar (TMN), que es parte del interruptor de sueño/vigilia ilustrado en la Figura 11-4. Así, la histamina desempeña un importante papel en la activación, la vigilia y el sueño. El TMN es un pequeño núcleo bilateral que aporta *input* histaminérgico a la mayoría de las regiones cerebrales y a la médula espinal (Figura 11-12).

# Insomnio e hipnóticos

## ¿Qué es el insomnio?

El insomnio tiene muchas causas, incluidos tanto los trastornos del sueño como los trastornos psiquiátricos. El insomnio puede además influir en el inicio, el agravamiento o las recaídas de muchos trastornos psiquiátricos y está asociado a diversas disfunciones médicas. El insomnio primario se caracteriza por un estado de activación excesiva tanto por la noche como durante el día y por esa razón puede ser una forma de insomnio en la que el paciente no tiene sueño durante el día a pesar de haber dormido mal por la noche. El insomnio primario puede ser también un síntoma que puede evolucionar a un primer episodio depresivo mayor. ¿Entonces, el insomnio es un síntoma o es un trastorno? La respuesta parece ser afirmativa en ambos casos.

## ¿Un tratamiento crónico para el insomnio crónico?

Recientemente, se ha actualizado el concepto de insomnio entre los expertos y se ha llegado a un consenso según el cual el insomnio puede ser crónico y puede requerir tratamiento crónico. Esto marca una distancia con la idea que se sostenía hasta hace poco tiempo según la cual el insomnio debía tratarse actuando sobre su causa subyacente y no con un tratamiento de "enmascaramiento sintomático" con hipnóticos de forma crónica. Las pautas antiguas que recomendaban el uso de hipnóticos a corto plazo para el insomnio eran producto de la preocupación por la seguridad de los tratamientos, primero con los barbitúricos y después con las benzodiacepinas.

Otro problema asociado con el uso a largo plazo de los hipnóticos tiene que ver con los fármacos de vida media prolongada, que les impide ser idóneos para esta indicación (Figura 11-13A, B y C). Así, todavía muchos agentes tradicionalmente utilizados como hipnóticos tienen una vida media demasiado larga (Figura 11-13A y B). Esto puede hacer que se acumulen y que se favorezcan, por ejemplo, los traumatismos nocturnos con fracturas de cadera, especialmente en las personas mayores, cuando se utilizan todas las noches (Figura 11-13A). Un fármaco con una vida media prolongada puede producir también sedación y efectos al día siguiente, además de problemas de memoria, debidos a los niveles residuales duraderos del fármaco (Figura 11-13A y B). Otros agentes hipnóticos tienen una vida media tan corta que pueden finalizar su efecto antes de llegar la hora normal de despertarse provocando problemas en el mantenimiento del sueño y despertares nocturnos, así como cansancio y sueño no reparador en algunos pacientes (Figura 11-13C). Sin embargo, actualmente, los hipnóticos que se utilizan más de forma crónica son aquellos que han logrado optimizar la vida media alcanzando tanto un inicio rápido de acción como unos niveles en plasma por encima de la concentración mínima efectiva, pero solo hasta la hora

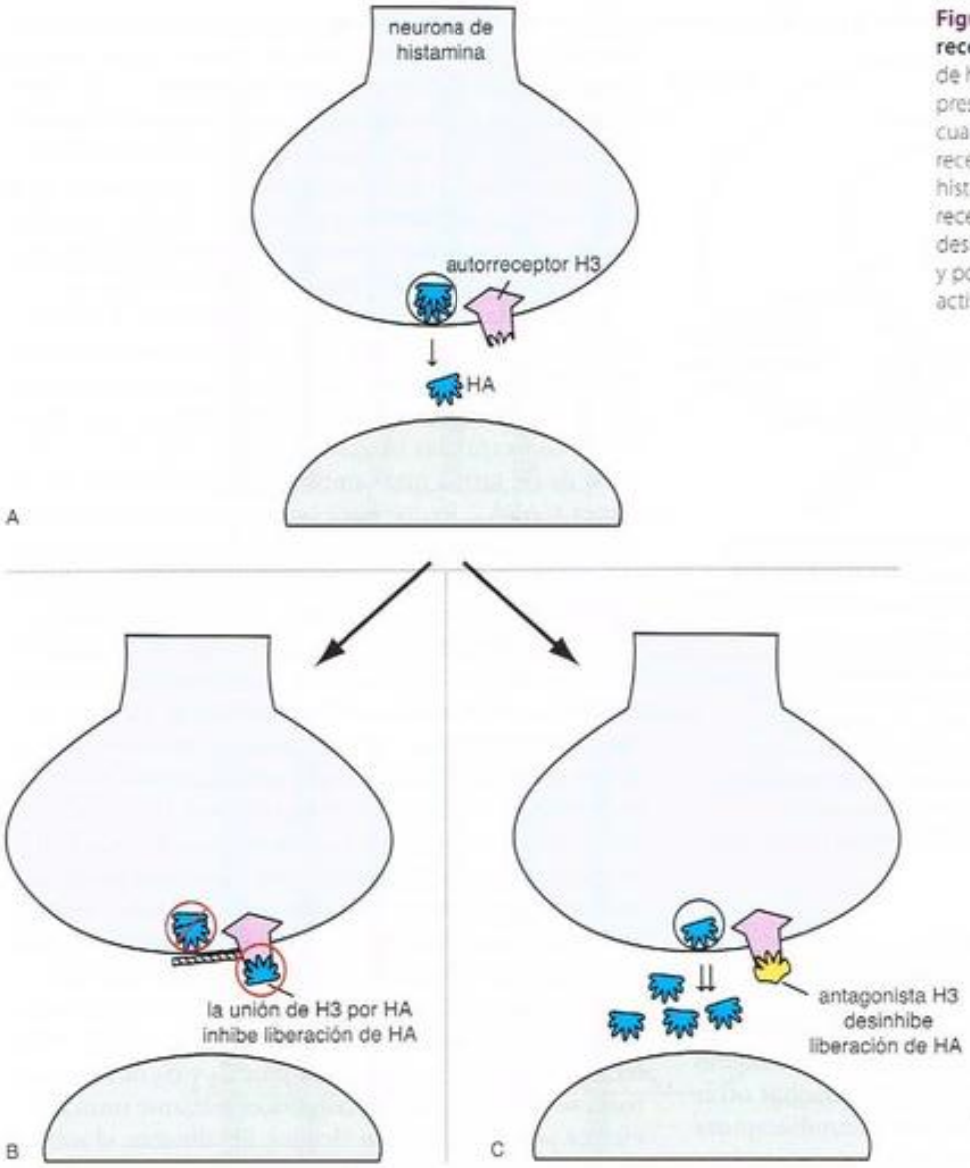



**Figura 11-11. Histamina 3 receptores.** Los receptores de histamina 3 son autorreceptores presinápticos (A), lo que significa que cuando la histamina se une a estos receptores anula la liberación de histamina (B). Los antagonistas de estos receptores, en desarrollo, por tanto desinhiben la liberación de histamina (C) y podrían hipotéticamente reforzar la activación y la cognición.

de despertarse. (Figura 11-13D). Por tanto, parece que el uso terapéutico de la psicofarmacología en esta área depende en gran medida de los niveles del fármaco en plasma y, por tanto, de la farmacocinética del agente que se usa como hipnótico. Esto puede estar en relación con el sistema de activación y con el interruptor del sueño/vigilia, lo que requieren una acción farmacológica suficiente para alcanzar el punto crítico en el que el interruptor se pone en "off" y se inicia el sueño, pero solo por la noche.

Otra razón a la que se ha aludido en el pasado para restringir el uso de las benzodiacepinas como hipnóticos en periodos cortos de tiempo (Figura 11-14) tiene que ver con sus efectos a largo plazo, incluida la pérdida de eficacia (tolerancia) y los efectos de abstinencia, como el insomnio de rebote, que en algunos pacientes llegaba a ser más grave incluso que su insomnio original (Figura 11-11A). Investigaciones recientes han mostrado que algunos hipnóticos no benzodiacepínicos podrían no presentar estos problemas (Figura 11-15B). Estos incluyen los moduladores alostéricos positivos $GABA_A$ (PAMs), a veces también llamados fármacos "Z" (porque todos ellos empiezan con la letra Z: zaleplon, zolpidem, zopiclona) (Figura 11-16). Parece que los estudios mejor desarrollados a largo plazo se han realizado con la eszopiclona, que ha mostrado una mínima o ninguna tolerancia, dependencia o efectos de abstinencia en su uso durante meses (Figura 11-15B). Esta es, probablemente, la razón para el uso a largo plazo de zolpidem, zolpidem CR y del agente melatoninérgico ramelteon, así como para el uso "fuera de ficha" del antidepresivo sedativo trazodona, ninguno de los cuales tiene restricciones en su uso crónico. Por eso, en la actualidad, se reconoce que el insomnio crónico puede necesitar tratamiento crónico con hipnóticos específicos.

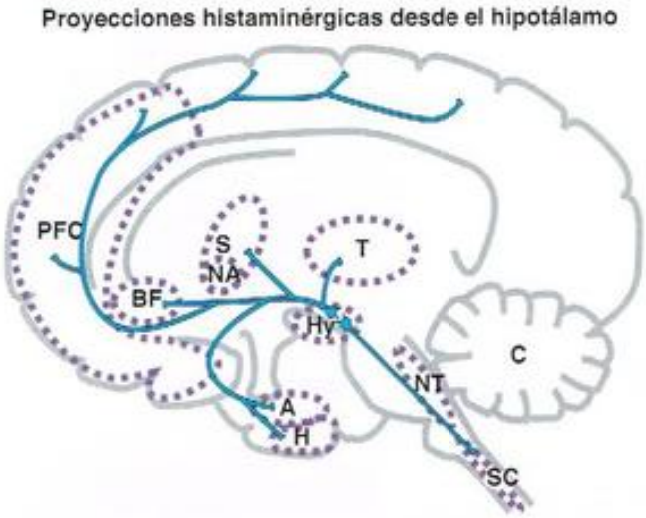



**Figura 11-12. Proyecciones histaminérgicas desde el hipotálamo.** En el cerebro, la histamina (HA) es producida únicamente por células en el núcleo tuberomamilar (TMN) del hipotálamo (Hy). Desde el TMN, las neuronas histaminérgicas se proyectan a diversas regiones cerebrales incluyendo el córtex prefrontal (PFC), el prosencéfalo basal (BF), el estriado (S) y *nucleus accumbens* (NA), la amigdala (A) e hipocampo (H), centros neurotransmisores del tallo cerebral (NT) y la médula espinal (SC).

## Hipnóticos benzodiazepínicos

Existen por lo menos cinco benzodiacepinas aprobadas en Estados Unidos específicamente para el tratamiento del insomnio (Figura 11-14), aunque hay muchas otras aprobadas en otros países. Hay diversas benzodiacepinas usadas en el tratamiento de la ansiedad que se utilizan con frecuencia también en el tratamiento del insomnio. Los ansiolíticos benzodiacepínicos se explican en el capítulo 9 y su mecanismo de acción se ilustra en la Figura 9-23. Dado que las benzodiacepinas no tienen una vida media ideal para muchos pacientes (Figuras 11-13A,B y C) y pueden producir problemas a largo plazo (Figura 11-15A) generalmente son consideradas agentes de segunda línea en su uso como hipnóticos. Sin embargo, cuando los agentes de primera línea no funcionan, las benzodiacepinas aún tienen un papel en el tratamiento del insomnio, en especial para el insomnio asociado a diversas enfermedades psiquiátricas o médicas.

## Moduladores alostéricos positivos (PAMs) $GABA_A$ como hipnóticos

Estos hipnóticos actúan en los receptores GABA para reforzar la acción del GABA uniéndose en un lugar diferente de donde se une el propio GABA a su receptor. Las benzodiacepinas son también un tipo de PAMs $GABA_A$ (se explican en el Capítulo 9 y se representan en la Figura 9-23). Incluso los barbitúricos son otro tipo diferente de PAM $GABA_A$. Sin embargo, no todos los PAMs GABA-A son lo mismo, ya que existen muchas diferencias en la forma en que los distintos agentes se unen al receptor $GABA_A$, lo que influye tanto en la seguridad como en la eficacia de los distintos tipos de PAMs $GABA_A$.

Los PAMs zaleplon, zolpidem y zopiclona (Figura 11-16) parecen unirse al receptor $GABA_A$ de tal manera que no se produce un alto grado de tolerancia, dependencia o efectos de discontinuación de tratamiento a largo plazo. Por el contrario, las benzodiacepinas (Figura 11-14) se unen de tal forma que cambian la conformación del receptor $GABA_A$, lo que hace que se produzca tolerancia, así como cierto grado de dependencia y de efecto de abstinencia, especialmente para algunos pacientes y para algunas benzodiacepinas. Además, para algunos fármacos "Z" existe especificidad para el subtipo $\alpha_1$ de receptor $GABA_A$ (Figura 11-16). Los subtipos de receptores $GABA_A$ se exponen en el Capítulo 9 y se ilustran en la Figu-ra 9-21. Existen seis subtipos de subunidades $\alpha$ de los receptores $GABA_A$ y las benzodiacepinas se unen a cuatro de ellos ($\alpha_1$, $\alpha_2$, $\alpha_3$ y $\alpha_5$) (Figura 11-14), al igual que lo hacen la zopiclona y la eszopiclona (Figura 11-16). El subtipo $\alpha_1$ se caracteriza por ser clave para producir la sedación y por eso es diana de los hipnóticos efectivos MAP $GABA_A$. El subtipo $\alpha_1$ también se asocia a sedación diurna, efectos anticonvulsivantes y posible amnesia. Las adaptaciones que sufre este receptor en los tratamientos hipnóticos crónicos que lo activan pueden explicar su tolerancia y abstinencia. Los subtipos $\alpha_2$ y $\alpha_3$ de los receptores se asocian a efecto ansiolítico, relajante muscular y efectos potenciadores del alcohol. Finalmente, el subtipo $\alpha_5$, que se sitúa mayoritariamente en el hipocampo, se puede asociar con las funciones cognitivas. El zaleplon y el zolpidem son selectivos de la subunidad $\alpha_1$ (Figura 11-16). El significado funcional de esta selectividad todavía no es bien conocido, pero puede que contribuya al menor riesgo de tolerancia y dependencia de estos agentes.

Existen modificaciones recientes de dos de los agentes Z, zolpidem y zopiclona. Para el zolpidem ha aparecido una nueva fórmula de liberación controlada conocida como zolpidem CR (Figura 11-16), que amplía la duración de la acción del zolpidem de liberación inmediata de entre dos y cuatro horas (ver Figura 11-13B) a una más optimizada de seis a ocho horas, mejorando el mantenimiento del sueño (ver figura 11-13D). Se ha diseñado una formulación alternativa de zolpidem para administración sublingual, con un inicio de acción más rápido y administrada como una fracción de la dosis nocturna habitual, de modo que está disponible para su toma en el medio de la noche para pacientes con insom-

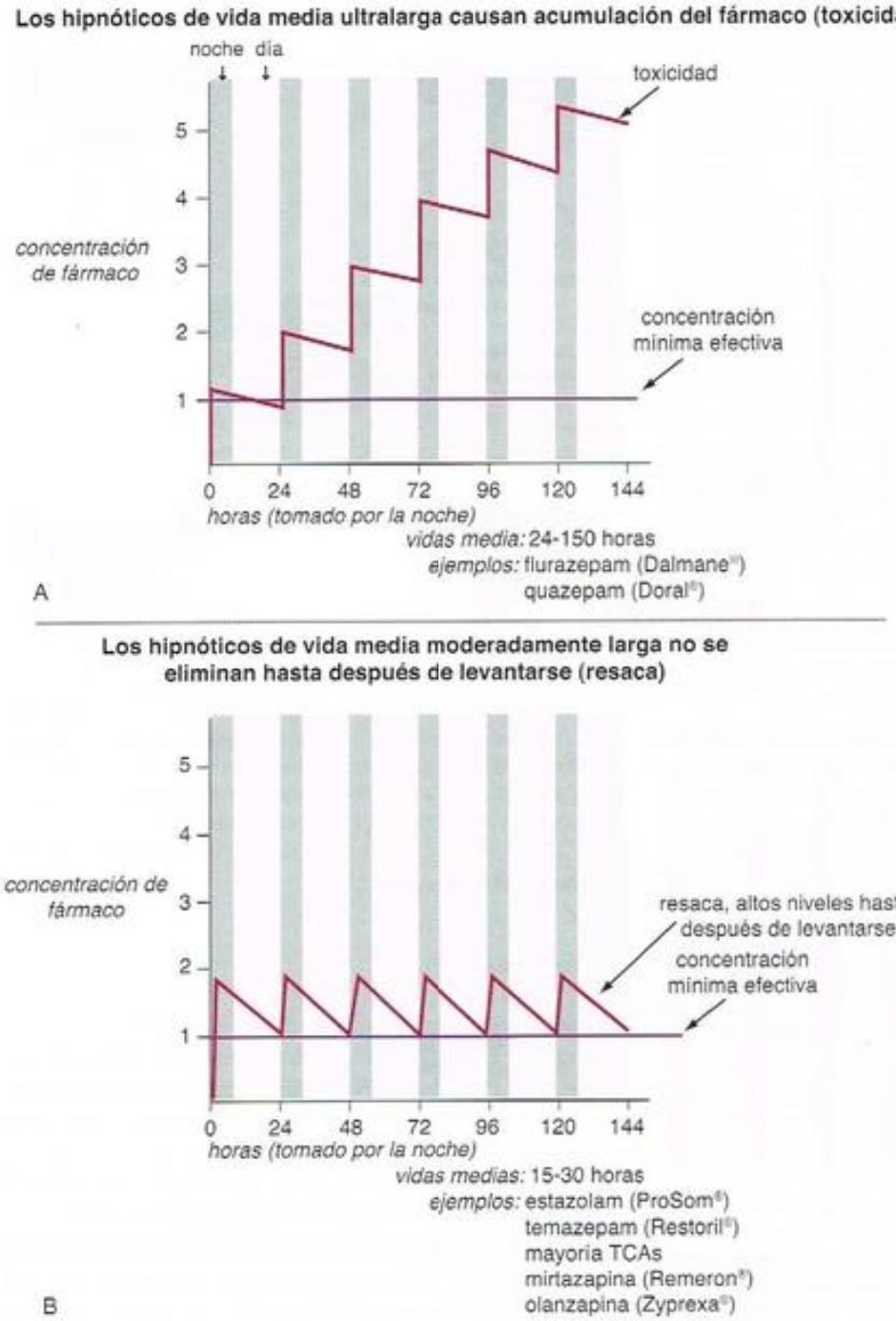


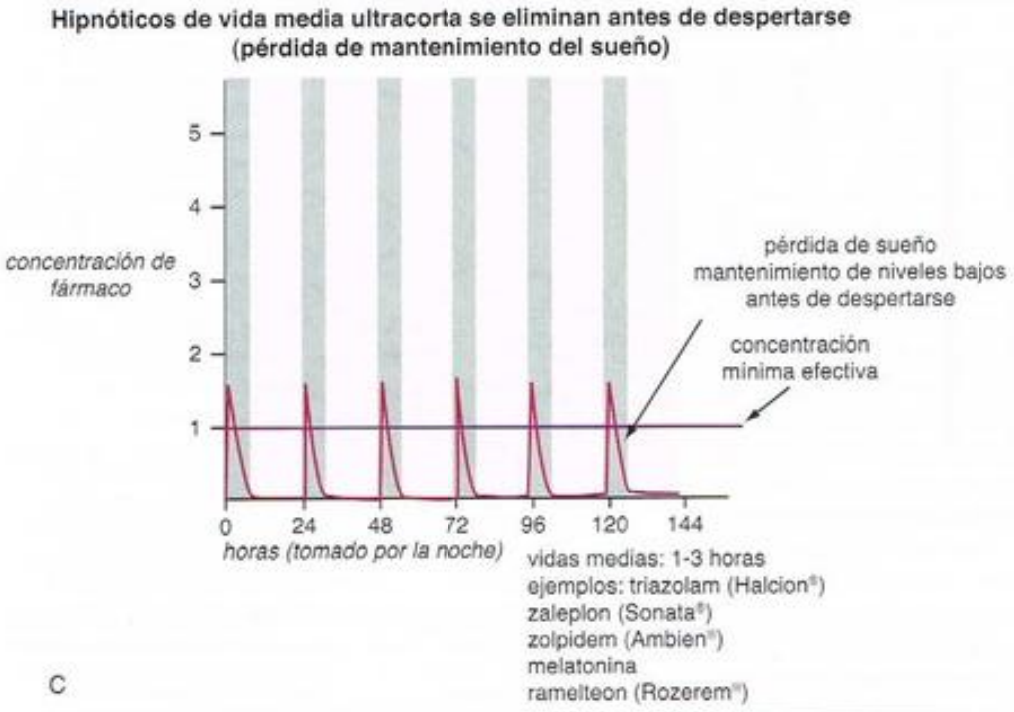

**Figura 11-13. Vida media de los hipnóticos.** La vida media de los hipnóticos puede tener un importante impacto en su perfil de tolerabilidad y eficacia. (A) Los hipnóticos de vida media muy prolongada (superior a 24 horas; por ej., flurazepam o quazepam) pueden acumularse si se usan de forma crónica. Esto puede producir un deterioro que se puede asociar a un aumento del riesgo de caídas, especialmente en las personas mayores. (B) Los hipnóticos con vida media moderada (de 13 a 30 horas; estazolam, temazepam, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos (ADT), mirtazapina, olanzapina) no se eliminan hasta después de que el sujeto necesita levantarse y por eso puede tener efectos "resaca" (sedación, problemas de memoria). (C) Los hipnóticos con vida media ultra corta (1-3 horas; triazolam, zaleplon, zolpidem, melatonina, ramelteon) pueden eliminarse antes de que se cumplan las necesidades de sueño del sujeto y así producir un deficiente mantenimiento del mismo. (D) Los hipnóticos con vida media corta pero no ultracorta (aproximadamente seis horas: eszopiclona, zolpidem CR, y quizá dosis bajas de trazodona o doxepina) pueden lograr una acción rápida y alcanzar niveles en plasma por encima de la concentración mínima efectiva solo para la duración de una noche normal de sueño.

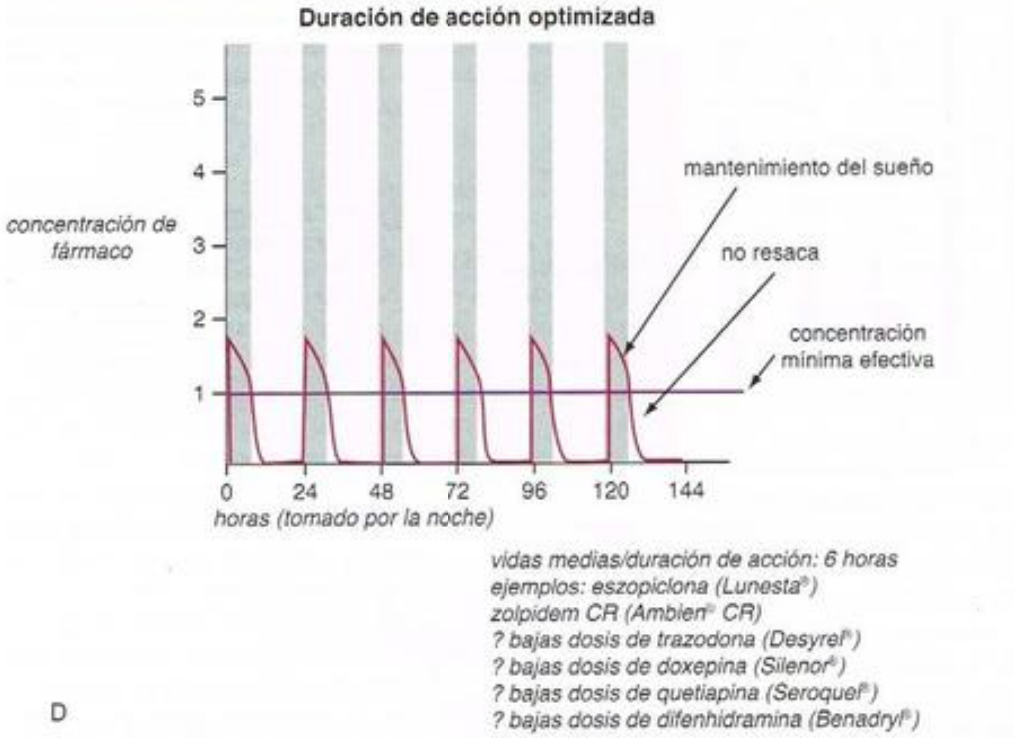
nio de este tipo. Para la zopiclona, se ha producido una mezcla racémica de zopiclona R y S, con la introducción del enantiómero S, más conocido como eszopiclona (Figura 11-16). Las diferencias entre el enantiómero activo y la mezcla racémica son discutidas, pero las ventajas del enantiómero específico eszopiclona sobre la mezcla racémica se expone en la Tabla 11-16. Aún se debate sobre las diferencias clínicamente significativas entre el enantiómero activo y la mezcla racémica.

## Insomnio psiquiátrico y los PAMs $GABA_A$

En muchos aspectos, la introducción de los "fármacos Z" ha contribuido al replanteamiento del tratamiento del insomnio crónico. Así las características farmacocinéticas de duración de acción (Figura 11-13D) junto a estudios sobre seguridad a largo plazo sin alta incidencia de tolerancia o dependencia (Figura 11-15B) han abierto las puertas al tratamiento crónico del insomnio crónico. Sin

**Figura 11-13.** (cont.)




embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en insomnio primario, no en insomnio asociado a trastornos psiquiátricos, por lo que contamos con muy pocas directrices claras sobre el tratamiento del insomnio en situaciones de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, etc.

Actualmente, los investigadores están empezando a abordar el uso adecuado, incluido el uso a largo plazo, de diversos fármacos para diferentes trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, estudios recientes han mostrado que los hipnóticos pueden conseguir la remisión tanto en pacientes con depresión mayor que tienen insomnio como en aquellos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) que tienen insomnio (Figura 11-17). No solo los síntomas de insomnio mejoran según lo esperado cuando el TAG o la depresión mayor son tratados con eszopiclona aso-

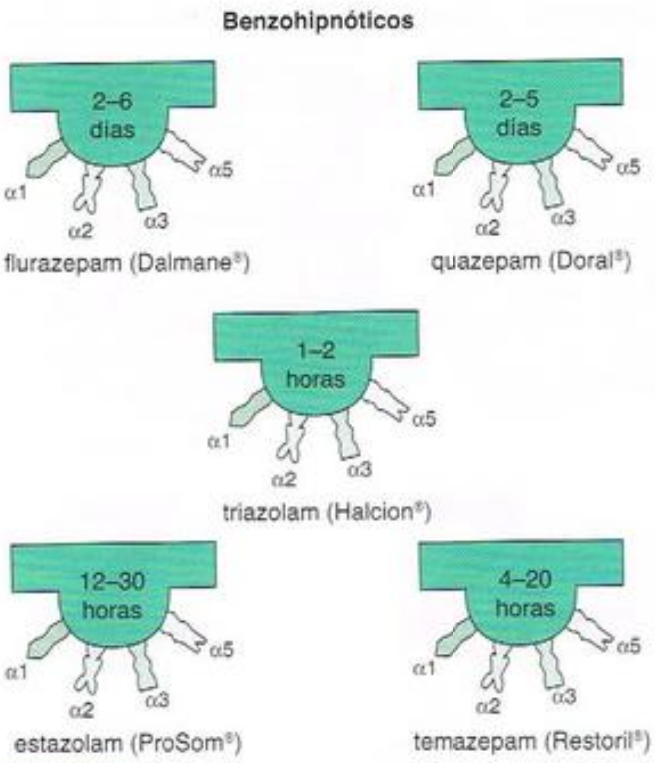



**Figura 11-14. Benzohipnóticos.** Aquí se muestran cinco benzodiacepinas que están aprobadas en EE. UU. para el insomnio: flurazepam y quazepam, con vidas medias ultralargas; triazolam, con vida media ultracorta; y estazolam y temazepam, con vidas medias moderadas.

ciada a un SSRI (por ej., fluoxetina o escitalopram) sino que mejoran los síntomas de TAG y la depresión lográndose un alto grado de remisión (Figura 11-17). Se desconoce aún en qué medida esta mejoría ocurre solo con los fármacos Z o si es más bien cualquier hipnótico, con diferentes mecanismos de acción, asociado a un antidepresivo, lo que consigue mejorar el insomnio. La medida en que el tratamiento del insomnio contribuye también a prevenir episodios futuros de depresión o de TAG tampoco se conoce, pero si consideramos que el insomnio es quizá el síntoma residual más frecuente tras el tratamiento con un antidepresivo (explicado en el Capítulo 7 e ilustrado en la Figura 7-5), tendría sentido utilizar hipnóticos como agentes potenciadores de tratamientos de primera línea para los trastornos de depresión o de ansiedad y, si es necesario, utilizarlos de forma crónica para eliminar los síntomas de insomnio.

## Hipnóticos melatoninérgicos

La melatonina es el neurotransmisor secretado por la glándula pineal y actúa especialmente en el núcleo supraquiasmático (NSQ) para regular los ritmos circadianos (tratado en Capítulo 7 e ilustrado en la Figuras 7-42A a 7-42D). Las Figuras 7-42A y 7-42B muestran los efectos de la luz y la oscuridad, respectivamente, sobre la melatonina. El antidepresivo melatoninérgico agomelatina (Figuras 7-41, 7-42D, 11-18) cambia los ritmos circadianos en sujetos deprimidos con desfase (Figura 7-42C). La propia melatonina, así como los agonistas selectivos del receptor de melatonina como ramelteon o tasimelteon (Figura 11-18), tienen acciones parecidas en el cambio de los ritmos circadianos en individuos sin depresión pero que tienen desfase (muchos adolescentes normales) o avance de fase (mucha gente mayor normal), o en aquellos que experimentan *jet lag* por cambios inducidos por viajes en los ritmos circadianos. También se sabe que la melatonina y los agonistas selectivos del receptor de melatonina (Figura 11-18) son hipnóticos efectivo para el inicio del sueño. La melatonina está disponible sin receta en EE. UU., en dosis que aún no siempre son fiables. La melatonina en formulación de liberación controlada se comercializa fuera de EE. UU.

La melatonina actúa en tres sitios diferentes, no solo en los receptores de melatonina 1 ($MT_1$) y melatonina 2 ($MLT_2$) sino también en un tercer sitio a veces llamado melatonina 3 que es conocido por ser la enzima NRH: quinona oxirreductasa 2 y que probablemente no participa en la fisiología del sueño (Figura 11-18). La $MT_1$ media la inhibición de las neuronas en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) lo que puede ayudar a mejorar el sueño al disminuir las acciones de los "relojes" o "marcapasos" circadianos que funcionan en ese lugar atenuando los signos activadores de los NSQ, lo que permite la preponderancia de los estímulos de sueño, que finalmente se induce. Se piensa que los cambios de fase y los efectos de los ritmos circadianos en el ciclo normal de sueño/vigilia están mediados primariamente por los receptores $MT_2$, que introducen estas señales en los NSQ.

Un hipnótico que está validado como tal y con las pautas bien establecidas es el agonista $MT_1/MT_2$ ramelteon (Figura 11/18). Este agente facilita la conciliación del sueño, sobre todo cuando se usa durante varios días seguidos. Se desconoce si ayuda también en el mantenimiento del sueño, pero está reconocida su capacidad para inducirlo en sujetos que padecen sobre todo dificultad para el inicio del sueño.

## Hipnóticos serotoninérgicos

Uno de los hipnóticos más conocidos entre los psicofarmacólogos es el antidepresivo trazodona. Este antidepresivo sedante, con vida media de solo seis a ocho horas, fue reconocido hace mucho tiempo por los clínicos por ser altamente efectivo como hipnótico cuando se da a dosis

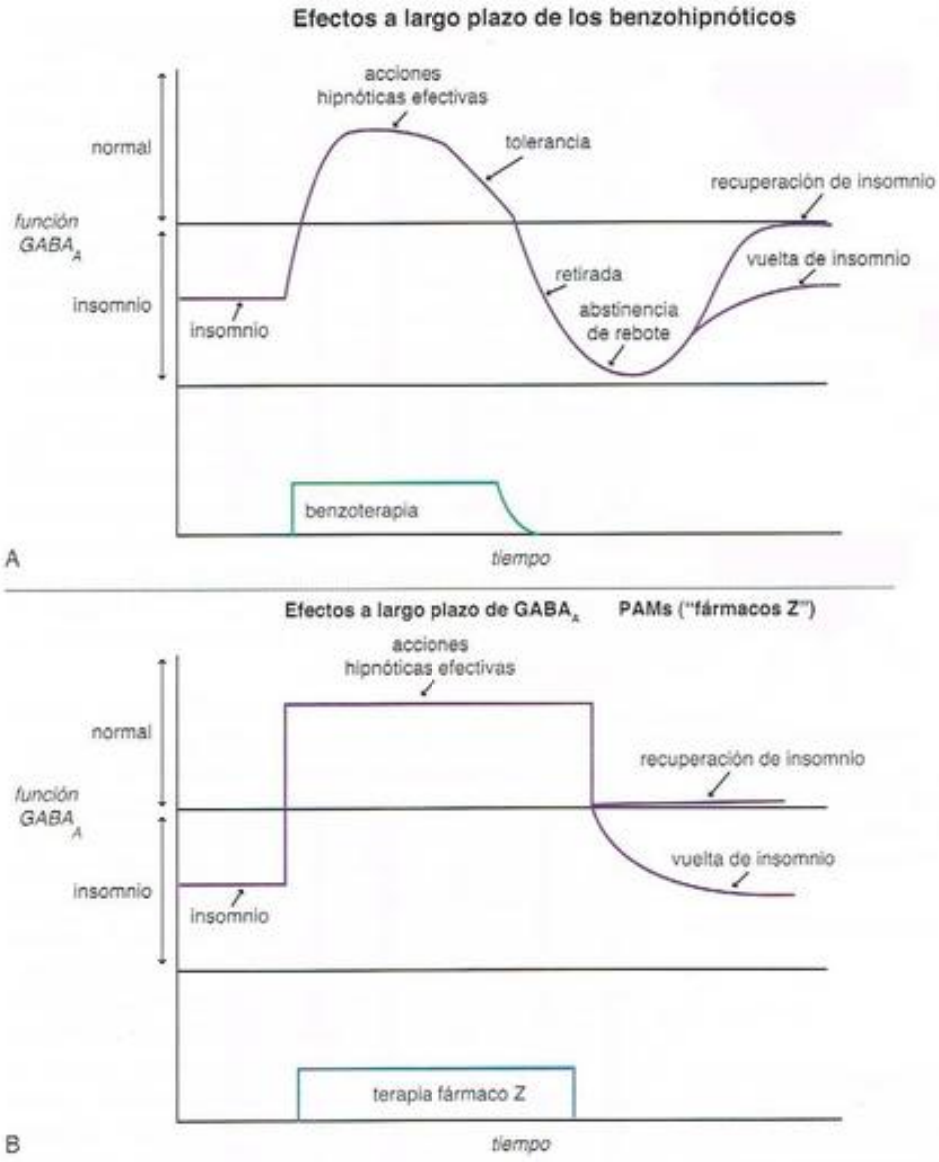



**Figura 11-15. Efectos a largo plazo de los hipnóticos.** (A) A corto plazo, las benzodiacepinas pueden ser eficaces en el tratamiento del insomnio. Sin embargo, si se usan a largo plazo, las benzodiacepinas pueden producir tolerancia y si se retiran pueden causar abstinencia así como insomnio de rebote. (B) Los moduladores alostéricos positivos (MAPs) en los receptores $GABA_A$ a corto plazo son eficaces en el insomnio y, a largo plazo, no parecen producir tolerancia ni efectos de abstinencia.

más bajas que cuando se usa como antidepresivo, y administrándolo una sola vez al día por la noche (ver explicación en Capítulo 7, Figuras 7-47 a 7-50). De hecho, la trazodona nunca fue aprobada o comercializada como hipnótico, pero llega a representar hasta la mitad de las prescripciones de hipnóticos.

¿Cómo actúa la trazodona? En el Capítulo 7 se explica el mecanismo de acción como antidepresivo de la trazodona; se ilustra en las Figuras 7-47 a 7-50. Está claro que para actuar como antidepresivo, la dosis de trazodona debe ser lo suficientemente alta para cumplir no solo sus propiedades más potentes como antagonista $5HT_{2A}$, sino también su capacidad bloqueadora de la recaptación de serotonina (Figura 7-48 y Figura 7-49). A estas dosis, la trazodona puede ser muy sedativa dadas sus propiedades como antihistamínico $H_1$ y antagonista $\alpha_1$. Las contribuciones del antagonismo $H_1$ y $\alpha_1$ adrenérgico se explican en el Capítulo 5 y están ilustradas en las Figuras 5-38.

Por ensayo y error, o quizá por casualidad, los clínicos han comprobado que la vida media de la trazodona resulta ser una gran ventaja cuando el fármaco se administra como hipnótico (Figura 7-50). Sus efectos sedativos durante el día, que son muy evidentes cuando se administra a altas dosis dos veces al día para la depresión, pueden ser controlados cuando este agente de vida media corta se pauta solo por la noche y a dosis reducida (Figura 7-48). Sin embargo, al hacerlo, la trazodona pierde sus propiedades bloqueantes de la recaptación de la serotonina y su acción antidepresiva, pero retiene su acción bloqueante $\alpha_1$ así como antagonista $H_1$ y algunas de sus acciones de antagonista $5HT_{2C}$ (Figura 7-48).

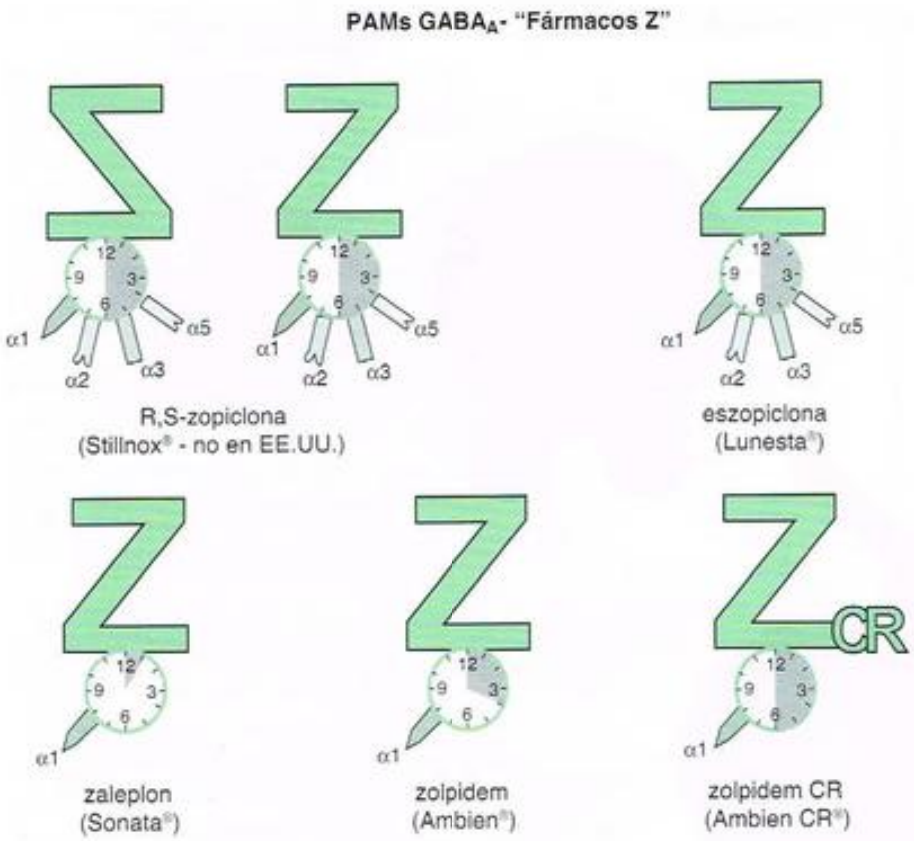



**Figura 11-16. Moduladores alostéricos positivos (PAMs) GABA$_A$.** Aquí se muestran varios MAPs o fármacos "Z". Se incluye la zopiclona racémica (no disponible en Estados Unidos), eszopiclona, zaleplon y zolpidem CR. El zaleplon, el zolpidem y el zolpidem CR son específicos de los receptores GABA$_A$ que contienen la subunidad $\alpha_1$; sin embargo, la zopiclona y eszopiclona no tienen esa especificidad.

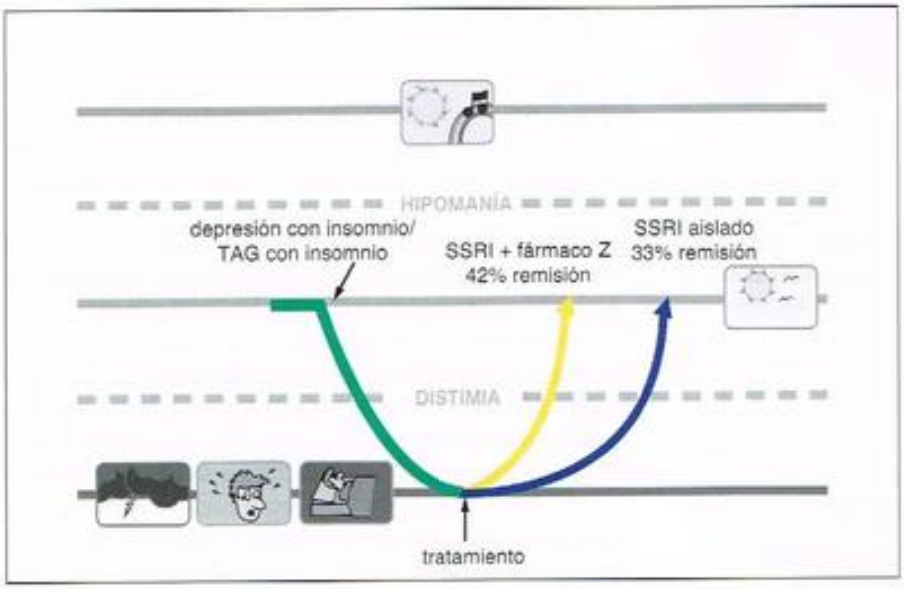



**Figura 11-17. Tratamiento del insomnio psiquiátrico.** El insomnio es un síntoma residual común de los trastornos psiquiátricos, incluyendo la depresión y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Las últimas averiguaciones revelan que las tasas de remisión podrían aumentar en la depresión o el TAG con insomnio cuando se añade un hipnótico a un tratamiento antidepresivo de primera línea y que esto es atribuible no solo a una mejoría en el insomnio sino también en otros síntomas.

## Los antagonistas de la histamina $H_1$ como hipnóticos

En general, se acepta ampliamente la idea de que los antihistamínicos son sedantes. Son bien conocidos como facilitadores del sueño sin receta (sobre todo aquellos que contienen difenhidramina/Benadryl® o doxilamina) (Figura 11-19). Y puesto que han sido muy utilizados durante mucho tiempo se ha extendido la idea errónea que las propiedades de un agente clásico como la difenhidramina se pueden aplicar a cualquier sustancia con propiedades antihistamínicas. De esta manera también se piensa que todos los antihistamínicos tienen efectos secundarios "anticolinérgicos", como visión borrosa, estreñimiento,

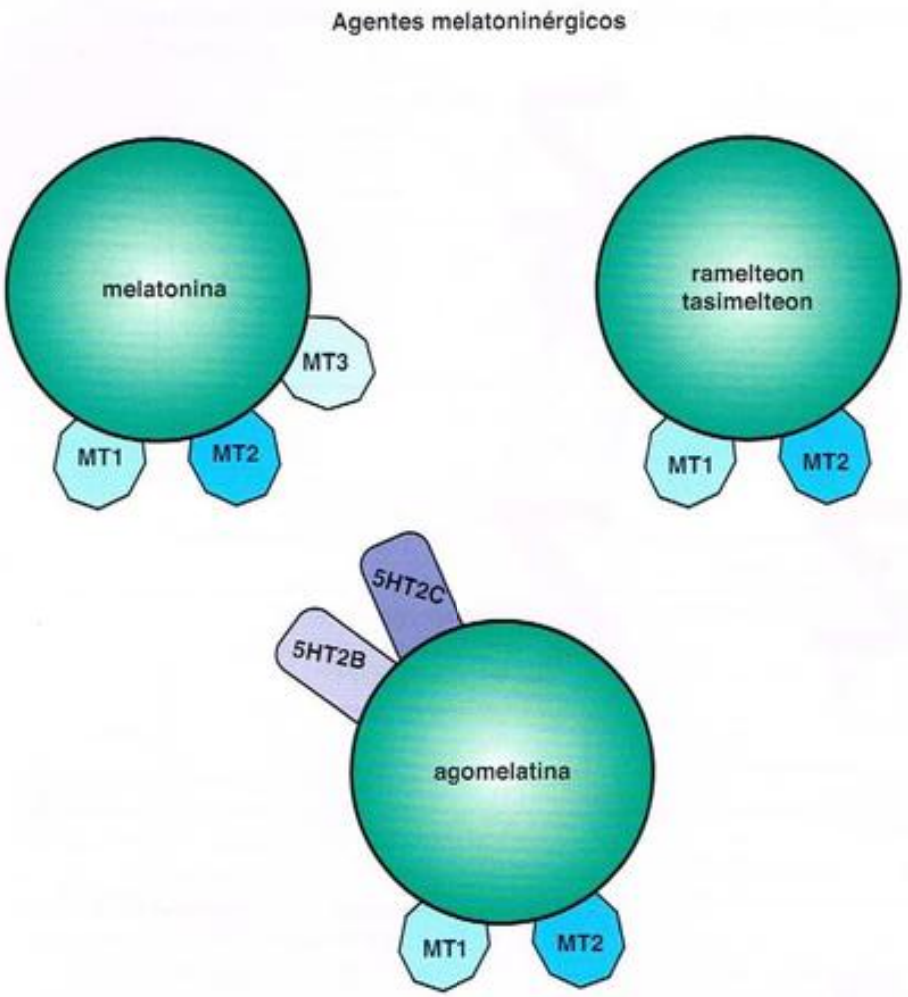



**Figura 11-18. Agentes melatoninérgicos.** La melatonina endógena es segregada por la glándula pineal y actúa mayormente en los núcleos supraquiasmáticos para regular los ritmos circadianos. Hay tres tipos de receptores para la melatonina: 1 y 2, relacionados ambos con el sueño, y 3, que constituye realmente la enzima NRH: quinona oxidoreductasa 2, que no parece estar relacionada con la fisiología del sueño. Existen muchos agentes distintos que actúan en los receptores del sueño, como se muestra aquí. La melatonina misma, disponible sin receta, actúa en los receptores 1 y 2 así como en los de tipo 3. El ramelteon es un tipo de melatonina agonista de los receptores 1 y 2 que está disponible con prescripción y que parece ayudar a conciliar el sueño, pero no necesariamente al mantenimiento de este. La agomelatina no es solamente agonista de los receptores 1 y 2 sino también antagonista de los receptores de serotonina 2C y 2B y está disponible como antidepresivo en Europa.

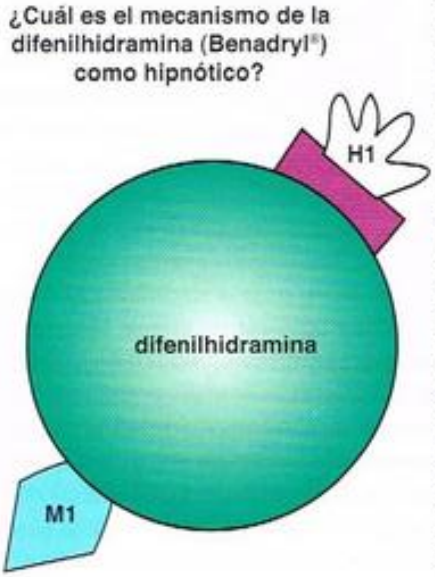



**Figura 11-19. Difenilhidramina.** La difenilhidramina es un antagonista de los receptores de histamina 1. Sin embargo, este agente no es específico de los receptores de la histamina 1 y también tiene acciones farmacológicas adicionales. En concreto, la difenilhidramina es también un antagonista de los receptores muscarínicos y por esa razón tiene efectos anticolinérgicos (visión borrosa, estreñimiento, problemas de memoria, sequedad bucal).

problemas de memoria o sequedad bucal; efectos de resaca al día siguiente de la toma nocturna, tolerancia a su acción hipnótica y producen ganancia de peso.

Ahora parece ser que todas esas creencias sobre los efectos de los antihistamínicos se deben al hecho de que la mayor parte de los agentes con propiedades antihistamínicas desde la difenhidramina, a los antidepresivos tricíclicos (Capítulo 7, Figuras 7-62 a 7-70), mirtazapina (Capítulo 7, Figura 7-45), quetiapina (presentada en el Capítulo 5 como el "osito" –Figuras 5-47 a 5-50), y muchos otros precisamente no tienen una acción específica sobre los receptores $H_1$ a dosis normales y que muchas de las propiedades poco deseables que se asocian clásicamente a su uso son debidas probablemente a la acción sobre otros receptores, no a la acción como antagonistas de $H_1$. En concreto, la difenhidramina y muchos de los agentes clasificados como antihistamínicos son también potentes antagonistas muscarínicos (Figura 11-19), por lo que no resulta fácil diferenciar sus acciones antihistamínicas de las antimuscarínicas en el uso clínico. Lo mis-

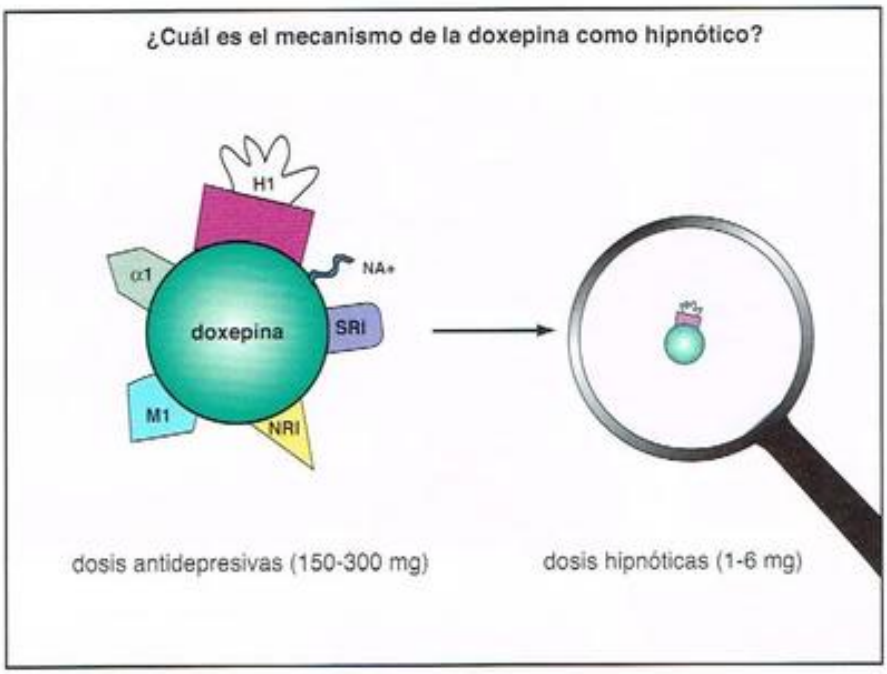



**Figura 11-20. Doxepina.** La doxepina es un antidepresivo tricíclico (TCA) que, a dosis antidepresivas (150-300 mg/día), inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina y es un antagonista de los receptores de histamina 1, muscarínico 1 y adrenérgicos $\alpha_1$. A bajas dosis (1-6 mg/día), sin embargo, la doxepina es bastante selectiva para los receptores de histamina 1 y por eso puede ser empleado como hipnótico.

mo ocurre con la mayoría de los antidepresivos tricíclicos que tienen propiedades antimuscarínicas y también de bloqueo $\alpha_1$ adrenérgico sumadas a sus propiedades antihistamínicas (Figuras 7-62, 7-68, 7-69).

Están empezando a surgir algunos descubrimientos interesantes de la investigación clínica sobre los antagonistas específicos $H_1$ como hipnóticos. El prototipo de este mecanismo puede ser el producido por dosis bajas del antidepresivo tricíclico doxepina (Figura 11-20). Dada la elevada afinidad de la doxepina a estos receptores $H_1$, es posible pensar en este agente como un antagonista selectivo $H_1$ a dosis bajas (Figura 11-20). Este agente es tan específico a dosis bajas que está siendo utilizado incluso como ligando en la tomografía por emisión de positrones (PET) con diana específica en los receptores $H_1$ de los NSQ. Con dosis correspondientes a solo una parte de la que sería necesario para una acción antidepresiva, la doxepina puede ocupar un número importante de los receptores $H_1$ de los NSQ (por ej., 1 a 6 mg de doxepina para un efecto hipnótico en comparación con 150-300 mg de doxepina como antidepresivo) (Figura 11-20). Además, la doxepina es el resultado de una mezcla de dos formas químicas, una de las cuales y sus metabolitos activos tiene una vida media más baja (8 a 15 h) que la otra, que tiene la vida media más larga, propio de los antidepresivos tricíclicos de 24 horas. Funcionalmente, la mezcla de los dos agentes se traduce en una reducción del efecto residual en los niveles en plasma del fármaco a la mañana siguiente, en comparación con los tricíclicos de vida media de 24 horas, y, por tanto, en una reducción de los efectos secundarios diurnos.

Aunque resulta plausible que dosis bajas de doxepina, que antagonizan selectivamente los receptores $H_1$ de histamina, actúen como hipnóticos específicos, estudios clínicos recientes están revelando que la administración de doxepina a largo plazo produce una inducción rápida del sueño que se mantiene toda la noche sin efectos al día siguiente y sin producir tolerancia o ganancia de peso. La eliminación de la acción de bloqueo de los receptores $\alpha_1$ adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos puede explicar la reducción de efectos secundarios anticolinérgicos y la falta de tolerancia a los efectos hipnóticos. Aunque los agentes con propiedades antagonistas de los receptores de histamina $H_1$ pueden producir ganancia de peso, aparentemente, el antagonismo selectivo $H_1$ sin antagonismo $5HT_{2C}$ no debería asociarse con esa ganancia de peso. Estos mecanismos en relación a la ganancia de peso se explican en el Capítulo 5 y se ilustran en las Figuras 5-36 y 5-41 a 5-44, y en el Capítulo 14 (Figura 14-21).

## Agonistas de la dopamina y ligandos $\alpha_2\delta$ para insomnio relacionado con el síndrome de piernas inquietas (RLS)

Una causa común de insomnio es que ni el insomnio primario, ni el insomnio consecuencia de una enfermedad psiquiátrica es insomnio consecuencia de un síndrome de piernas inquietas (Tabla 11-1). Más que emplear sedantes hipnóticos tradicionales para el insomnio derivado del RLS, el tratamiento de primera línea es con agonistas de dopamina como el ropinirol o el pramipexol y

**Tabla 11-1** Síndrome de piernas inquietas (SPI) *versus* trastorno por movimientos periódicos de las extremidades (PLMD)

| |
|---|
| Se diagnostica clínicamente como la necesidad de mover las piernas que aumenta con la inactividad, se alivia en parte con el movimiento y empeora por la noche |
| Puede impedir o retrasar la activación del sueño. El sueño se interrumpe si aparece SPI y al día siguiente suele haber somnolencia y cansancio |
| Puede ser idiopático o sintomático (asociado al embarazo, enfermedad renal avanzada, fibromialgia, déficit de hierro, artritis, neuropatía periférica, radiculopatía) |
| Se puede activar con el alcohol, la nicotina o la cafeína |
| La mayoría de los pacientes con SPI padece PLMD, pero solo algunos de los que padecen PLMD tienen SPI. En ambos casos, se puede asociar a déficit de dopamina o de hierro |
| Los pacientes con SPI deberían mantener hierro plasmático y reserva de hierro suficiente con niveles adecuados de ferritina (la ferritina es un cofactor de la tirosina hidroxilasa, que sintetiza DA) |
| El SPI no es PLMD, que ocurre durante el sueño y se diagnostica a través de polisomnografía; no aparece la sensación imperiosa de moverse mientras se está despierto |
| **Tratamiento para el SPI** |
| Primario:<br>• Agonistas de DA (ropinirol, pramipexol) (pueden producir somnolencia, náuseas)<br>• Suplementos de hierro<br>• Levodopa (tiene una rápida pero corta duración –puede simplemente retrasar el inicio del SPI si no se vuelve a administrar nueva dosis) |
| Secundario:<br>• Gabapentina/pregabalina, especialmente si aparece dolor en SPI; opiáceos de baja potencia (propoxifeno, codeína)<br>• BZD o MAPs $GABA_A$ |

el tratamiento de segunda línea es con ligandos $\alpha_2\delta$ como la gabapentina o la pregabalina (Tabla 11-1).

## Tratamientos conductuales del insomnio

No debemos olvidar la mejora de la higiene del sueño (Tabla 11-2), ni las estrategias cognitivo conductuales (Tabla 11-3), como tratamientos adjuntos del insomnio por cualquier causa y como tratamientos de primera línea para insomnio primario, ya que pueden ser bastante efectivos en determinados pacientes con diversos tipos de insomnio.

## Regulación del sueño de onda lenta

La función exacta que desarrollan las fases 3 y 4 del sueño (sueño delta o de onda lenta) continúa en estudio. No todos los pacientes con insomnio tienen un sueño de onda lenta alterado, y no todos los pacientes con sueño de onda lenta alterado tienen insomnio. Sin embargo, algunas observaciones clínicas empíricas sugieren que un sueño de onda lenta alterado puede contribuir a una reducción del sueño reparador y a la aparición de cansancio diurno. Se ha observado que muchos pacientes que sufren procesos dolorosos y asocian un sueño de onda lenta alterado pueden experimentar un empeoramiento subjetivo del dolor durante el día; asimismo, pacientes con trastornos depresivos y sueño de onda lenta deficiente pueden sufrir un empeoramiento de síntomas de fatiga, apatía o de disfunción cognitiva. Por tanto, intuitivamente, parece deseable el conseguir un sueño de onda lenta suficientemente reparador, pero aún no conocemos la medida o cantidad recomendable y las consecuencias del sueño de onda lenta alterado.

**Tabla 11-2** Buena higiene del sueño

| |
|---|
| Evitar "cabezadas" |
| Usar la cama para dormir, no para leer, ver la televisión… |
| Evitar el alcohol, la cafeína y la nicotina antes de dormir |
| Evitar el ejercicio fuerte antes de acostarse |
| Dedicar el tiempo que se está en la cama a dormir (levantarse si no se duerme en 20 minutos y después volver a la cama) |
| No mirar el reloj |
| Adoptar hábitos regulares en los horarios de dormir y despertar |
| Evitar la exposición a la luz fuerte por la noche y buscarla por la mañana |

**Tabla 11-3** Tratamientos conductuales para el insomnio

| |
|---|
| Terapia de control de estímulos (ir a la cama solo cuando se tenga sueño) |
| Relajación muscular progresiva (tensar y relajar músculos desde arriba hacia abajo) |
| Restricción del sueño (consolidar el sueño mediante prolongación progresiva del tiempo de sueño) |
| Práctica de visualización (intentando permanecer despierto lo más posible) |
| *Biofeedback* (aprender a reconocer la activación con *feedback* de monitores en piel, músculos y cerebro) |
| Terapia cognitiva (eliminar creencias y actitudes equivocadas sobre el sueño) |
| Educación de la higiene del sueño (comprender la interacción entre estilo de vida, entorno y sueño) |

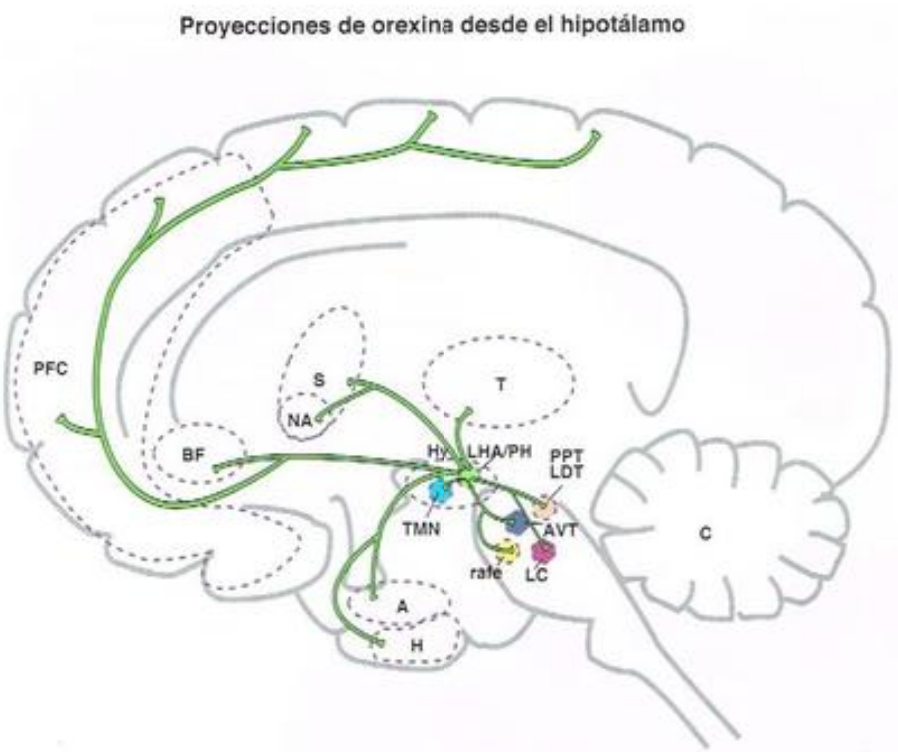



**Figura 11-21. Proyecciones desde el hipotálamo.** El neurotransmisor orexina (también llamado hipocretina) se compone de células localizadas en el hipotálamo, específicamente en el área lateral hipotalámica (LHA) y el hipotálamo perifornical y posterior (PH). La orexina A y orexina B producida por estas células es liberada en diversas áreas cerebrales, incluyendo centros neurotransmisores monoaminérgicos en el núcleo hipotalámico tuberomamilar (TMN; para la histamina) y en el tallo cerebral como el área ventral tegmental (AVT; para la dopamina), el *locus coeruleus* (LC; para la norepinefrina), los núcleos tegmentales pedúnculo-pontinos tegmentales y laterodorsales (PPT/LDT; para la acetilcolina) y núcleo del rafe (para la serotonina).

Se sabe que algunos fármacos como los antidepresivos serotoninérgicos (SSRI, SNRI), estimulantes o antidepresivos estimulantes (IRND) pueden interferir en el sueño de onda lenta, y también se conocen algunos agentes que son capaces de mejorar el sueño de onda lenta. Estos incluyen los ligandos $\alpha_2\delta$ como la pregabalina o la gabapentina; el inhibidor de la recaptación de GABA tiagabina; antagonistas $5HT_{2A}/5HT_{2C}$ incluyendo la trazodona y GHB (el agente de refuerzo de $GABA_B$ e hidroxobutirato, también conocido como oxibato de sodio). Por tanto, potenciando el tratamiento de la fatiga o del dolor con agentes que mejoran el sueño de onda lenta se podrían asimismo reducir estos síntomas.

## Antagonistas de orexina como nuevos hipnóticos

Las neuronas de orexina se localizan exclusivamente en ciertas áreas hipotalámicas (área lateral hipotalámica, perifornical e hipotalámica posterior) (Figura 11-21). Estas neuronas de orexina forman los neurotransmisores orexina A y orexina B, que son liberados desde sus proyecciones neuronales por todo el cerebro, pero especialmente en los centros neurotransmisores monoaminérgicos en el tallo cerebral (Figura 11-21). Las acciones postsinápticas de las orexinas son mediadas por dos receptores llamados orexina 1 y orexina 2 (Figura 11-22). El neurotransmisor orexina A interactúa con los receptores de orexina 1 y 2 pero la orexina B interactúa solo con el receptor de orexina 2 (Figura 11-22). Los receptores de orexina 1 tienen una expresión particularmente alta en el *locus coeruleus* del tallo cerebral, sitio de neuronas noradrenérgicas; los receptores de orexina 2 tienen una alta expresión en el TMN (núcleo tuberomamilar), sitio de las neuronas histaminérgicas. Se cree que el efecto de la orexina sobre la vigilia es en gran parte mediado por la activación de las neuronas histaminérgicas TMN que expresan los receptores de orexina 2. Por tanto, presumiblemente, los receptores de orexina 2 desempeñan un papel central, donde los receptores de orexina 1 tienen una función adicional en la regulación del sueño/vigilia. Las orexinas median conductas además de la vigilia y la alerta; también regulan la alimentación de la conducta y recompensa, quizá concretamente por medio de los receptores de orexina 1.

La falta de orexina está relacionada con la narcolepsia. El bloqueo farmacológico de los receptores de orexina ha sido investigado no solo como nuevo mecanismo hipnótico, sino también para pérdida de peso y para tratar el abuso de sustancias. Específicamente, tanto los antagonistas duales del receptor de orexina (DORAs) para los receptores de orexina 1 y 2, como los antagonistas sencillos del receptor de orexina (SORA1s y SORA2s), selectivos tanto para receptores de orexina 1 como para receptores de orexina 2, han sido desarrollados (Figura 11-23) y se están probando extensamente en este momento. DORAs como el almorexant, SB-649868, y el suvorexant (también conocido como MK-4305) cuentan

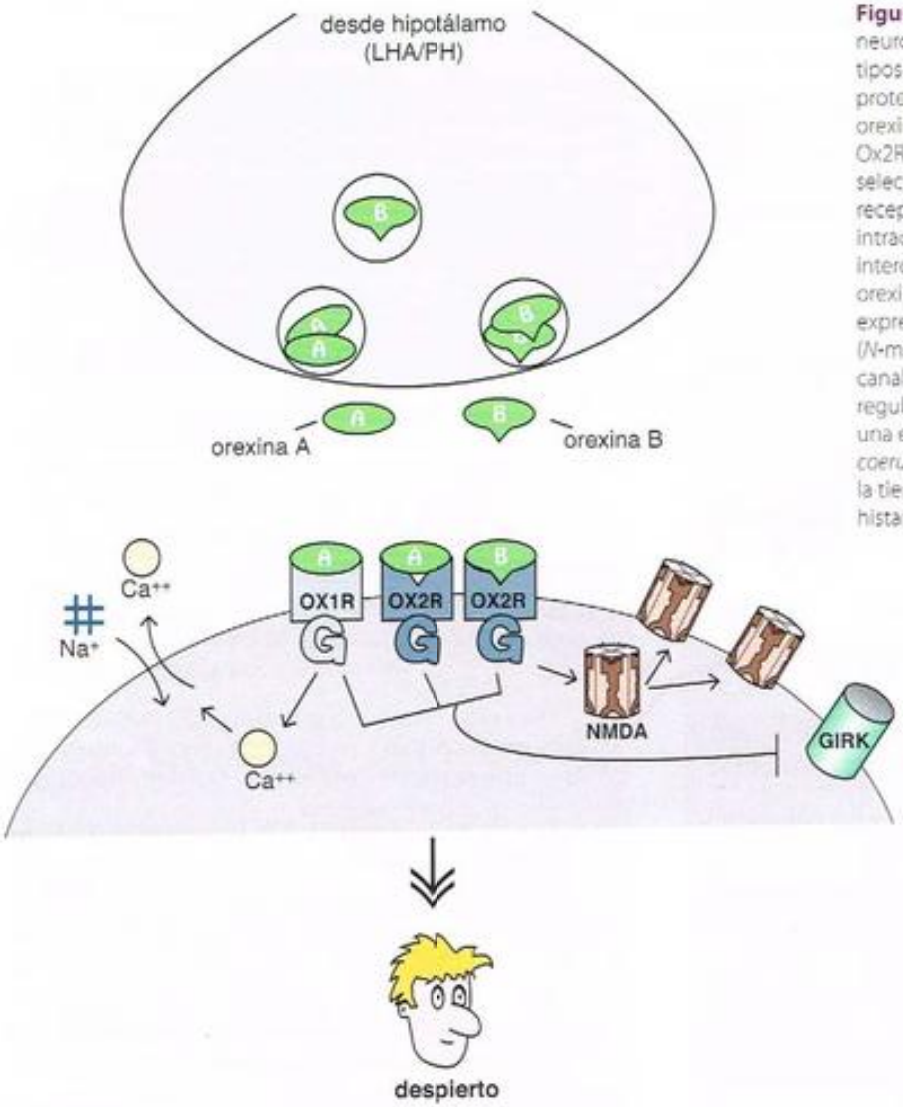



**Figura 11-22. Receptores de orexina.** La neurotransmisión de orexina es mediada por dos tipos de receptores postsinápticos acoplados a proteína G, orexina 1 (Ox1R) y orexina 2 (Ox2R). La orexina A es capaz de interactuar con Ox1R y Ox2R, mientras que la orexina B se une selectivamente a Ox2R. La unión de orexina A a receptores Ox1R produce un aumento del calcio intracelular así como la activación del intercambiador de sodio/calcio. La unión de orexina A y B a Ox2R da lugar a un aumento de la expresión de receptores de glutamato NMDA (*N*-metil-D-aspartato) así como la inactivación de canales de potasio con rectificación interna regulados por proteína G (GIRK). El Ox1R tienen una expresión particularmente alta en el *locus coeruleus* noradrenérgico, mientras que el Ox2R la tienen en el núcleo tuberomamilar histaminérgico (TMN).

con evidencia preliminar de eficacia en el tratamiento del insomnio y algunos están avanzando en ensayos clínicos, en especial el suvorexant. Otros DORAs incluyen MK-6096, DORA 1, DORA 5 y DORA 22; también están en desarrollo SORAs de acción sencilla con agentes SORA1 (por ej., SB-334867, SB674042, SB408124, SB410220) que no demuestran una gran solidez en insomnio, pero que cuentan con prometedores resultados preclínicos preliminares para agentes SORA2 (por ej., EMPA, JNJ10394049).

Especialmente la localización de receptores de orexina 1 y 2, junto con la falta de efectos preclínicos de algunos antagonistas de orexina 1 sobre el sueño, apunta a que los efectos de promoción de la vigilia de las orexinas son mediados principalmente por receptores de orexina 2 o una combinación de receptores de orexina 1 y 2 (Figura 11-24). Así, los hipnóticos son DORAs que centran su actuación sobre ambos receptores o SORA2s que centran su actuación sobre receptores de orexina 2. Los SORA1s que centran su actuación sobre los receptores de orexina 1 están en desarrollo como posible tratamiento para reducir el ansia de consumo de fármacos o alimentos (ver explicación en el Capítulo 14).

Hasta la fecha, el DORA suvorexant parece mejorar el inicio y el mantenimiento del sueño en humanos, sin los efectos secundarios esperables de una benzodiacepina o de un fármaco Z hipnótico, concretamente sin dependencia, abstinencia, rebote, marcha inestable, caídas, confusión, amnesia o depresión respiratoria (Figuras 11-23 y 11-24). Hasta ahora, la posibilidad teórica de que los DORAs pudieran causar una forma reversible de narcolepsia con alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño y cataplexia no ha sido observada. Parece que el bloqueo de los receptores de orexina de tipo agudo, breve y temporal intermitente es bien tolerado sin inducción de un síndrome de tipo narcolépsico.

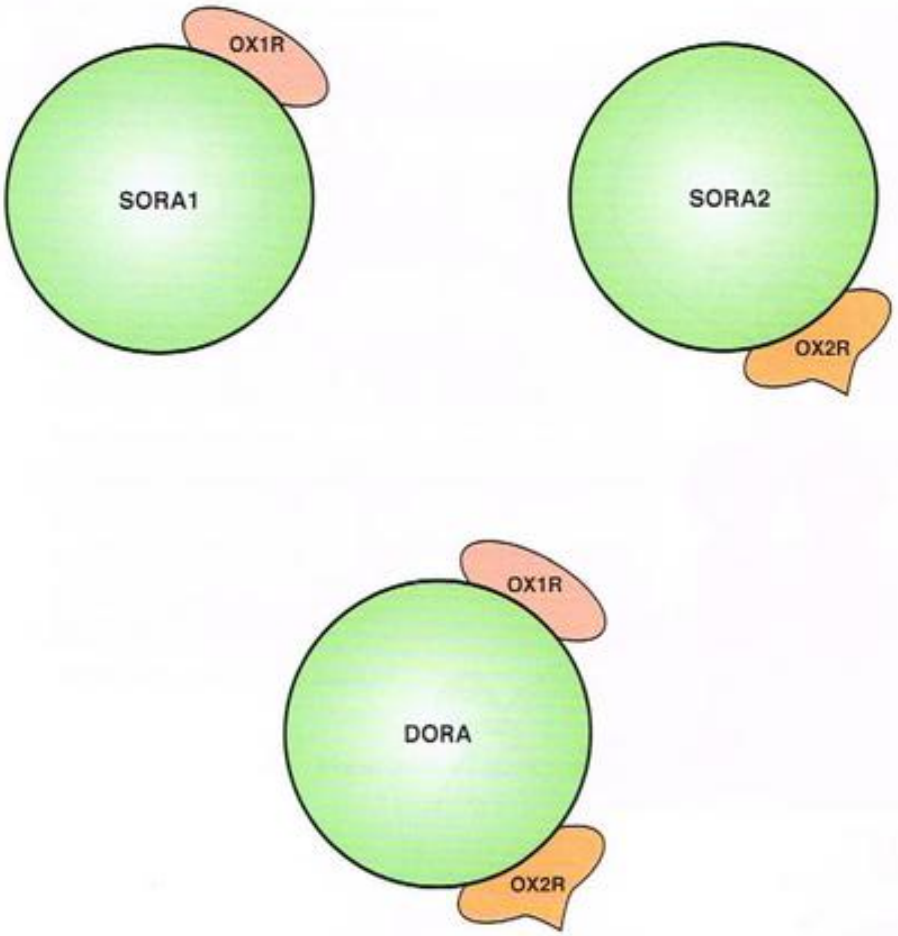



**Figura 11-23. Antagonistas del receptor de orexina.** Diversos antagonistas del receptor de orexina están siendo actualmente probados como hipnóticos. Los antagonistas del receptor de orexina sencillos (SORAs) trabajan selectivamente en los receptores de orexina 1 (SORA1) o en los receptores de orexina 2 (SORA2). Los antagonistas de orexina duales (DORAs) que se unen tanto a los receptores de orexina 1 como de orexina 2 también están siendo estudiados.

# Somnolencia diurna excesiva (hipersomnia) y agentes que fomentan la vigilia

## ¿Qué es la somnolencia?

Somnolencia es un término utilizado en ocasiones como sinónimo de *hipersomnia*. Aquí expondremos los síntomas de la somnolencia diurna excesiva, sus causas y especialmente su tratamiento centrándonos en tres agentes promotores de la vigilia: la cafeína, el modafinilo y los estimulantes. La causa más frecuente de una somnolencia diurna excesiva es la privación de sueño y su tratamiento consiste en dormir, no en tomar fármacos. Otras causas de una somnolencia diurna excesiva son los problemas de sueño nocturno, trastornos psiquiátricos, determinados fármacos y enfermedades médicas (Tabla 11-4). Aunque muchas veces en nuestra sociedad se infravalore la importancia del sueño y muchas personas puedan pensar que solo los débiles se quejan de somnolencia, está claro que una somnolencia diurna excesiva no es beneficiosa y puede llegar a ser incluso letal. Es decir, la pérdida de sueño produce una reducción de la capacidad de rendimiento equivalente a la intoxicación etílica y no resulta infrecuente que se asocie a accidentes de tráfico y otras desgracias. Por esta razón, parece importante evaluar estos síntomas aunque los pacientes no se quejen directamente de ellos cuando los padezcan. La evaluación de pacientes con somnolencia requiere que parte de la información sea obtenida a partir del acompañante del paciente, en concreto, del compañero de cama. La mayoría de los trastornos se pueden evaluar a partir de la entrevista directa con el paciente y con el compañero, pero a veces se utilizan cuestionarios de evaluación subjetiva de la somnolencia como la escala de somnolencia de Epworth, así como objetiva, por ejemplo con polisomnografía durante la noche y test de latencia múltiple del sueño al día siguiente y/o test de mantenimiento de la vigilia (Tabla 11-15).

## ¿Qué hay de malo en estar somnoliento?

Los pacientes con excesivo sueño diurno tienen problemas con sus funciones cognitivas. Por ejemplo, cuando los pacientes con narcolepsia o con privación de sueño tratan de realizar un test cognitivo pueden activar, con mucho esfuerzo, su córtex prefrontal dorsolateral

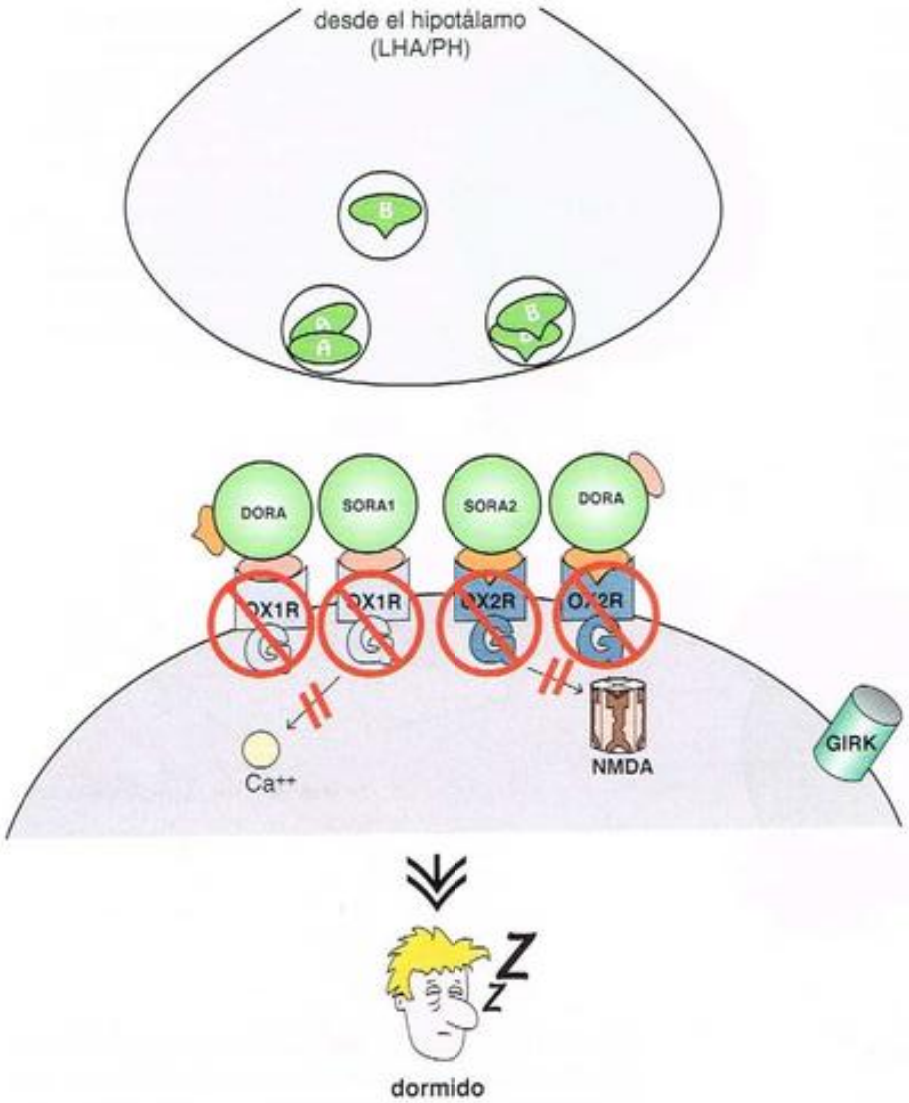



**Figura 11-24. El bloqueo de los receptores de orexina.** El bloqueo de los receptores de orexina por los SORAs y DORAs se supone que da lugar al bloqueo de los efectos excitatorios de los neurotransmisores de orexina, fomentando así el sueño.

(CPFDL) normalmente, pero no pueden mantenerlo activo. Cuando estos mismos pacientes toman un estimulante o modafinilo, tienen la capacidad de mantener su CPFDL activado y también de mantener su rendimiento cognitivo sin pérdidas. Presumiblemente, esta mejoría es el resultado de la optimización y del incremento de acción de la dopamina en los circuitos del CPFDL.

## Mecanismo de acción de los agentes que fomentan la vigilia

### Modafinilo

Este fármaco está validado como agente promotor de la vigilia y su mecanismo de acción exacto aún está en debate. Se sabe que activa con relativa especificidad neuronas de los NTM promotores de la vigilia y del hipotálamo lateral, lo que conlleva la liberación de histamina y orexina. Sin embargo, tanto la activación del hipotálamo lateral como la liberación de orexina no parecen ser requisitos imprescindibles para que el modafinilo pueda funcionar, dado que se ha observado cómo el modafinilo también fomenta la vigilia en personas con narcolepsia con pérdida de neuronas de orexina hipotalámicas. Podría decirse que la activación de los NTM y de las neuronas del hipotálamo lateral es secundaria de los efectos del modafinilo en las neuronas de dopamina.

El lugar más probable de unión de la molécula de modafinilo es el transportador de dopamina (DAT o bomba de recaptación de DA, Figura 11-25). El modafinilo es un inhibidor débil del DAT y la concentración del fármaco alcanzado tras una dosis oral resulta bastante elevada y suficiente para lograr una acción sustancial sobre el DAT. De hecho, la farmacocinética sugiere que el

**Tabla 11-4** ¿Qué produce somnolencia?

| |
|---|
| Privación de sueño |
| Trastornos del sueño |
| Narcolepsia |
| Apnea obstructiva del sueño (OSA) |
| Síndrome de piernas inquietas |
| Trastorno por movimientos periódicos de las extremidades (PLMD) |
| Alteraciones del ritmo circadiano (trabajo a turnos, desfase horario *(jet lag)*, retraso de fase) |
| Hipersomnia primaria |
| Mala higiene del sueño |
| Enfermedades psiquiátricas |
| Medicaciones psiquiátricas y de otros tipos |
| Uso/abuso de sustancias |
| Trastornos médicos |
| Obesidad |
| Resistencia a la insulina/diabetes |

**Tabla 11-5** ¿Cómo se realiza la valoración de la somnolencia?

| |
|---|
| **Método subjetivo** |
| Escala de somnolencia de Epworth |
| • Ocho preguntas autoevaluadas en una escala de 0-3 |
| **Método objetivo** |
| Cuestionario de latencia múltiple del sueño (MSLT) |
| • Polisomnografía nocturna<br>• Cinco intentos de cabezada con el sujeto tumbado en una habitación oscura y tranquila, en intervalos de dos horas, –con indicación de no resistirse a dormir<br>• Tiempo hasta conciliar sueño definido por EEG<br>  • tiempo máximo 20 minutos<br>  • despertar al paciente a los 15 minutos del inicio del sueño |
| Cuestionario de mantenimiento de la vigilia (MWT) |
| • Polisomnografía nocturna<br>• Cinco intentos de cabezada con el sujeto tumbado en una habitación oscura y tranquila, en intervalos de dos horas, –con indicación de resistirse al sueño<br>• Con frecuencia a la mañana siguiente de una noche con polisomnografía |

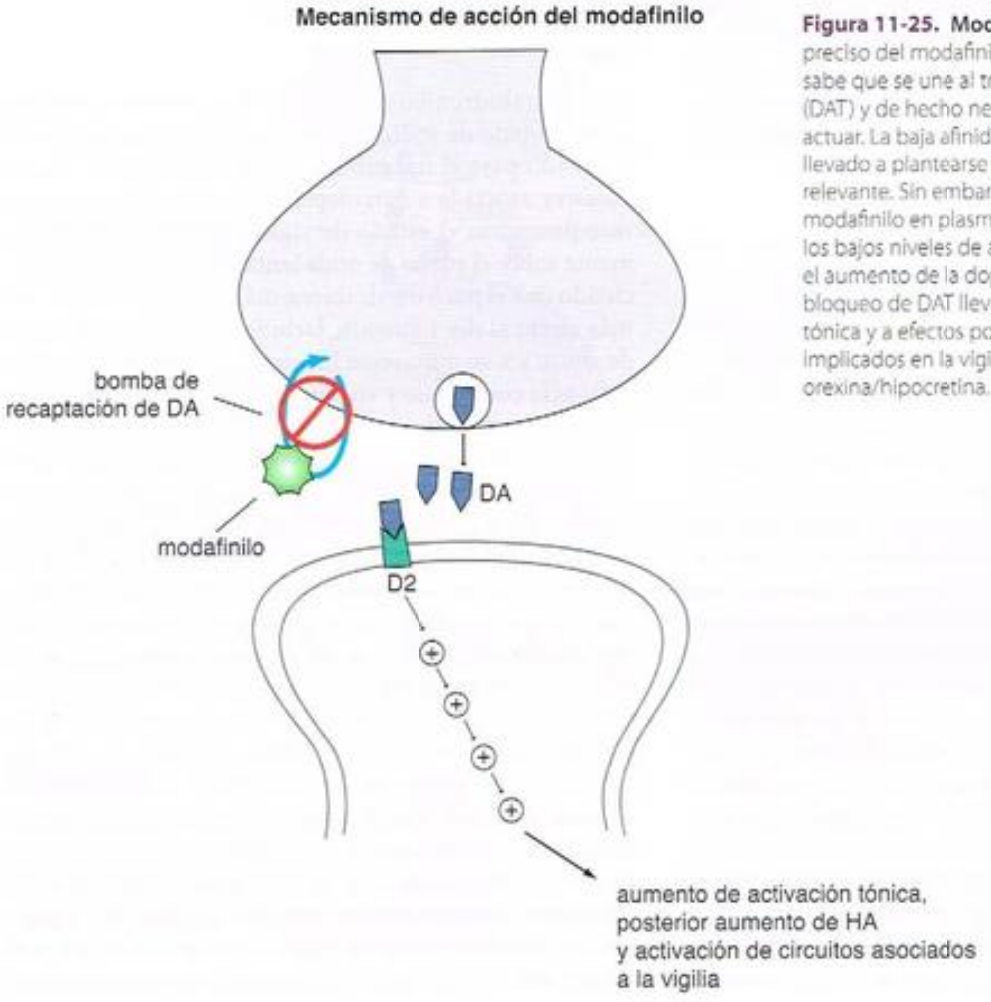



**Figura 11-25. Modafinilo.** El mecanismo de acción preciso del modafinilo todavía está por descubrir. Se sabe que se une al transportador de la dopamina (DAT) y de hecho necesita su presencia para poder actuar. La baja afinidad del modafinilo al DAT ha llevado a plantearse en qué medida esta unión es relevante. Sin embargo, dado que los niveles de modafinilo en plasma son elevados, esto "compensa" los bajos niveles de afinidad en la unión. Se piensa que el aumento de la dopamina sináptica que sigue al bloqueo de DAT lleva a un aumento de la activación tónica y a efectos posteriores de los neurotransmisores implicados en la vigilia, incluidos la histamina y la orexina/hipocretina.

modafinilo actúa a través de elevaciones lentas de los niveles de plasma y de niveles mantenidos durante seis u ocho horas con ocupación incompleta del DAT; estas propiedades parecen ser ideales para mejorar la actividad de la dopamina y fomentar la vigilia (Figura 11-25) en contraste con una acción secuencial de la dopamina que pueda facilitar conductas de refuerzo y el abuso (ver explicación en Capítulo 14 sobre abuso de sustancias). Una vez que se facilita la liberación de la dopamina por modafinilo y el córtex se activa, se puede desencadenar la liberación de la histamina de los NTM y, de esta manera, activar el hipotálamo lateral con la liberación de orexina que estabiliza la vigilia. Lo mismo parece que ocurre tras la administración de los estimulantes anfetamina y metilfenidato.

Un nuevo agente promotor de la vigilia es el enantiómero R de modafinilo llamado armodafinilo (Nuvigil®). El armodafinilo se caracteriza por necesitar un largo periodo de tiempo hasta llegar a niveles pico, por tener una vida media más larga y por alcanzar unos niveles más altos en plasma hasta 6-14 horas después de su administración oral que la forma comercializada de modafinilo, que es una mezcla racémica de modafinilo R más S. Las propiedades farmacocinéticas del armodafinilo podrían mejorar teóricamente el perfil clínico del modafinilo, al conseguir una mayor liberación fásica de dopamina, lo que eliminaría la necesidad de una segunda dosis diaria, como se requiere frecuentemente con el modafinilo racémico.

### Estimulantes

Los dos principales estimulantes utilizados como agentes promotores de la vigilia son el metilfenidato y la anfetamina, especialmente la *d*-anfetamina. Existen muchas formas de estos estimulantes disponibles en la actualidad y se repasan en detalle en el Capítulo 12, sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y en el Capítulo 14 sobre el abuso de sustancias. La anfetamina funciona como activador competitivo y sustrato para el DAT y también como liberador de la dopamina e inhibidor del transportador vesicular de la monoamina (TVMA2). El metilfenidato también es conocido como inhibidor del DAT, que actúa de forma no muy diferente a los antidepresivos IRND (inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina) explicados en el Capítulo 7 sobre TDAH. El mecanismo del metilfenidato se explica también en el Capítulo 12. A las dosis empleadas para tratar la somnolencia y el TDAH, en ambos casos dosis mucho más bajas que las empleadas por los adictos a los estimulantes, la anfetamina y el metilfenidato también bloquean el transportador de norepinefrina (NET), especialmente formulaciones de liberación controlada. Básicamente, los estimulantes con las dosis para tratar la somnolencia o el TDAH incrementan la eficacia sináptica de la dopamina y de la noradrenalina, y, por tanto, mejoran el estado de vigilia.

### Cafeína

La cafeína es una sustancia sin receta increíble, muy popular en muchas bebidas, pero ¿cómo actúa? Originalmente, se pensó que trabajaba como inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, pero ahora se piensa que actúa más bien sobre unos neurotransmisores endógenos llamados purinas, entre los que destaca la adenosina, a nivel de los receptores purínicos (Figura 11-26). Algunos receptores de purina están acoplados funcionalmente a los receptores de dopamina, de tal forma que las acciones de la dopamina en los receptores D2 (Figura 11-26A) son antagonizadas cuando la adenosina se une a su receptor (Figura 11-26B). No sorprende, por tanto, que cuando está presente un antagonista de la adenosina como la cafeína, se promueva indirectamente la acción de la dopamina (Figura 11-26C).

### GHB

El gammahidroxibutirato o GHB se conoce también como oxibato de sodio o como Xyrem®. Este agente está aprobado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia así como cataplexia. Parece promover el estado de vigilia actuando profundamente sobre el sueño de onda lenta durante la noche, haciendo que el paciente descanse más y, de esta forma, esté más alerta al día siguiente. Debido a su potencial riesgo de abuso y a su pintoresca historia, está catalogado como sustancia controlada y su suministro está estrechamente regulado a través de una farmacia central en Estados Unidos. Ha sido etiquetado como la droga de la "violación en la primera cita" por la prensa, pues ha sido utilizada mezclada con el alcohol con este propósito. Dado que mejora en profundidad el sueño de onda lenta y por ende la secreción de la hormona del crecimiento que acompaña esta fase del sueño, ha sido utilizada (de forma abusiva) por los atletas como una droga para mejorar el rendimiento, especialmente en la década de 1980, cuando se vendía sin receta en tiendas de alimentos saludables. En algunos países europeos se utiliza el GHB para el tratamiento del alcoholismo. Recientemente el GHB ha sido reconocido como indicación en el tratamiento de la narcolepsia y la cataplexia dada la mejoría observada en el sueño de onda lenta. A veces se utiliza "fuera de ficha" para tratar casos refractarios de fibromialgia (ver Capítulo 10 sobre síndromes de dolor como fibromialgia y su tratamiento).

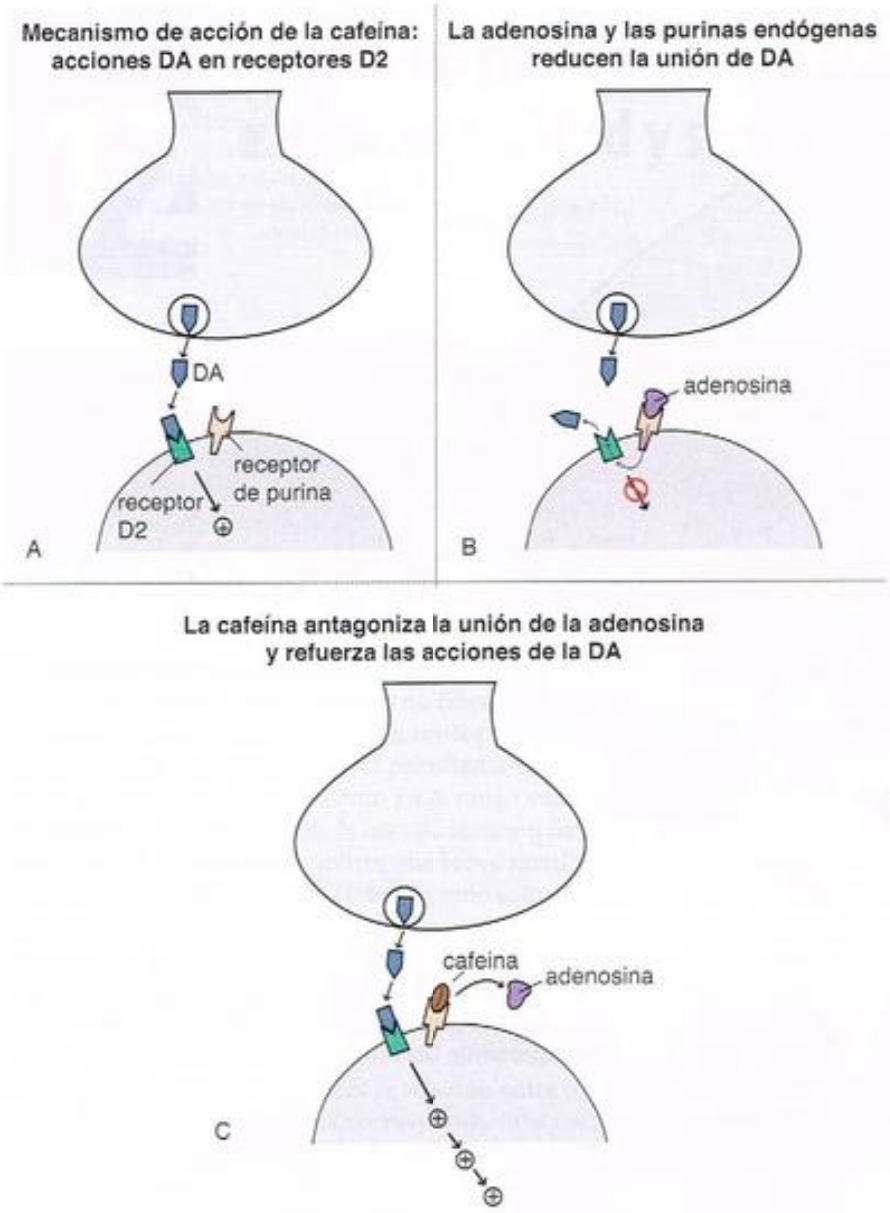



**Figura 11-26. Cafeína.** La cafeína es un antagonista de los receptores de purina y en concreto de los receptores de adenosina. (A) Estos receptores están acoplados funcionalmente con receptores postsinápticos tipo 2 de dopamina, a los que se une la dopamina produciendo un efecto estimulante. (B) Cuando la adenosina se une a estos receptores, se reduce la sensibilidad de los receptores de D2. ( C) El efecto antagonista de la cafeína en los receptores de adenosina impide la unión de la adenosina a dichos receptores y, por tanto, aumenta la acción dopaminérgica.

En realidad, el GHB es un producto endógeno presente en el cerebro, con sus propios receptores GHB, sobre los que actúa (Figura 11-27). El GHB se forma a partir del neurotransmisor GABA y también actúa sobre los receptores $GABA_B$ como agonista parcial (Figura 11-27).

## Resumen

La neurobiología de la vigilia está asociada a un sistema de activación que utiliza los cinco neurotransmisores: histamina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina y serotonina como componentes del sistema reticular activador ascendente. El sueño y la vigilia también están regulados por un interruptor de sueño/vigilia en el hipotálamo, con neuronas promotoras de la vigilia en los núcleos tuberomamilares que utilizan histamina como neurotransmisor y neuronas promotoras del sueño en los núcleos preópticos ventrolaterales que utilizan GABA como neurotransmisor, ambas estabilizadas por los neurotransmisores péptidos orexina A y B. En este capítulo se revisa la síntesis, el metabolismo, receptores y vías del neurotransmisor histamina. También se realiza una breve visión del insomnio, al igual que de los mecanismos de acción de varios hipnóticos, desde las benzodiacepinas hasta los populares "fármacos Z" que actúan como moduladores alostéricos positivos o MAPs para los receptores $GABA_A$. Otros hipnóticos incluyen trazodona, hipnóticos melatoninérgicos y antihistaminas, incluyendo los nuevos anta-

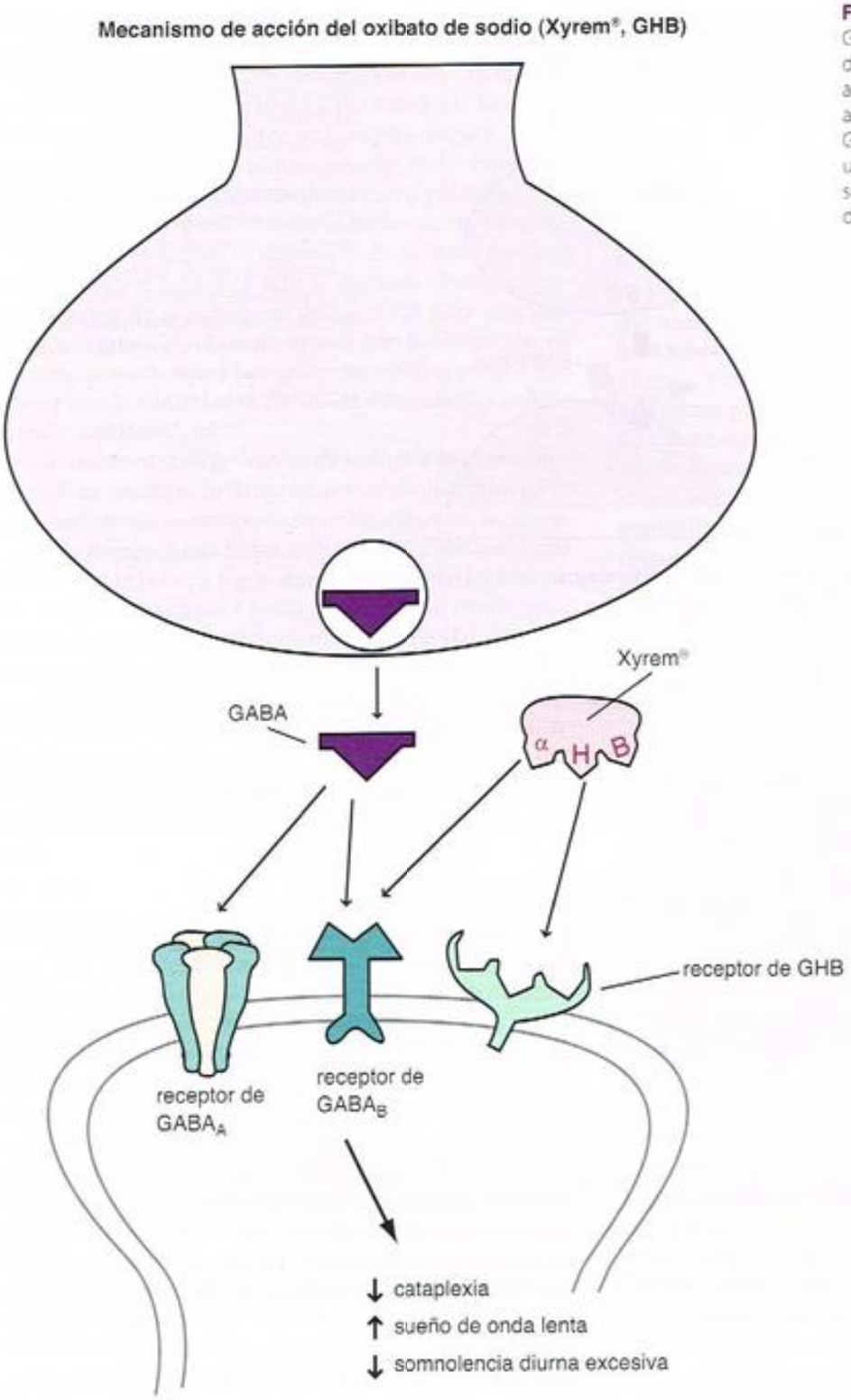



**Figura 11-27. Oxibato de sodio.** Gamma hidroxibutirato (GHB, también denominado oxibato de sodio) se forma a partir del neurotransmisor GABA y actúa como agonista de receptores $GABA_B$. Está aprobado para su uso tanto en la cataplexia como en la somnolencia excesiva, y mejora el sueño de onda lenta.

gonistas duales del receptor de orexina (DORAs), actualmente en fase de ensayos clínicos.

También se revisa, brevemente, la somnolencia excesiva diurna y los mecanismos de acción de los fármacos promotores de la vigilia: modafinilo, cafeína y estimulantes. También se explica la acción del gamma hidroxibutarato (GHB) junto con varios fármacos nuevos en desarrollo clínico estudiados como promotores del sueño y de la vigilia.

Capítulo

# 12 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su tratamiento


**Síntomas y circuitos: el TDAH como trastorno del córtex prefrontal** 471

**TDAH como trastorno de "afinación" ineficiente del córtex prefrontal por dopamina y norepinefrina** 475

**Neurodesarrollo y TDAH** 480

**Tratamiento** 487

¿Qué síntomas se deben tratar primero? 487

Tratamiento estimulante del TDAH 487

Tratamiento noradrenérgico del TDAH 493

Futuros tratamientos para el TDAH 500

**Resumen** 502


El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) cada vez se considera más no tan solo como un trastorno de la atención, ni como un trastorno exclusivamente infantil. Los cambios en el paradigma están alterando las opciones de tratamiento en el rango completo de síntomas del TDAH, desde la falta de atención hasta la impulsividad. Este capítulo aporta una breve revisión de la psicofarmacología del TDAH, incluyendo solo una somera discusión de los síntomas y tratamientos para el TDAH, por lo que deberá obtenerse una información más detallada de la descripción clínica completa y los criterios formales para diagnosticar y valorar el TDAH y sus síntomas consultando otras fuentes de referencia estándar. Aquí, la explicación enfatiza la relación entre diversos circuitos cerebrales y sus correspondientes neurotransmisores con los diversos síntomas y comorbilidades del TDAH. El objetivo de este capítulo es dar a conocer al lector ideas acerca de los aspectos clínicos y biológicos de la atención, impulsividad, hiperactividad, hipoexcitación, hiperexcitación y algunos de los aspectos relevantes en el tratamiento de los adultos con este trastorno. Para detalles de dosis, efectos secundarios, interacciones entre fármacos y otros aspectos relativos a la prescripción en la práctica clínica para TDAH, el lector deberá consultar manuales de farmacología de referencia (como *Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor*).

## Síntomas y circuitos: el TDAH como trastorno del córtex prefrontal

El TDAH se define por una triada de síntomas: inatención, hiperactividad e impulsividad (figura 12-1). Actualmente, existe la hipótesis de que todos estos síntomas surgen en parte por anomalías en varias partes del córtex prefrontal (Figuras 12-2 a 12-8). Específicamente, los síntomas más prominentes de inatención en el TDAH, en concreto síntomas de disfunción ejecutiva e incapacidad para la atención sostenida y por tanto para la resolución de problemas, se relacionan hipotéticamente con un procesamiento de la información insuficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Figuras 12-2, 12-3, 12-7). El CPFDL puede activarse mediante test de función ejecutiva, como el test *n*-back, que puede ser controlado en pacientes vivos que se someten a un escáner cerebral mediante resonancia magnética funcional (fMRI) (explicado en Figura 12-3). Los problemas para activar esta parte del cerebro concurren en varios síndromes que comparten los síntomas de disfunción ejecutiva, no solo TDAH sino también esquizofrenia (mencionada en el Capítulo 4), depresión mayor (mencionada en el Capítulo 6), la manía (mencionada en

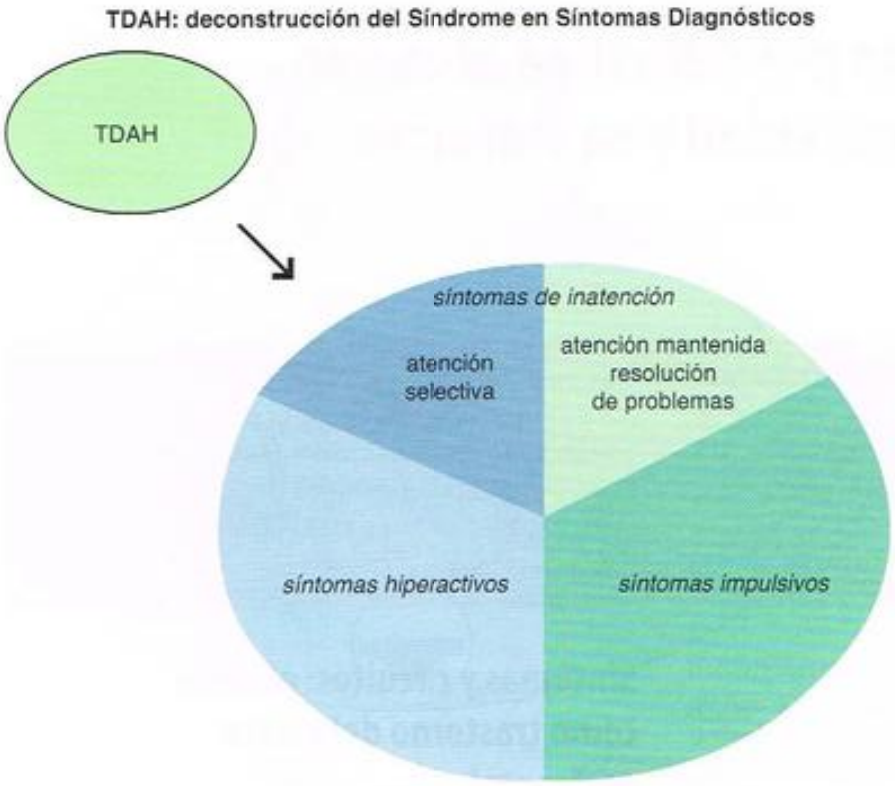



**Figura 12-1. Síntomas del TDAH.** Hay tres categorías principales de síntomas relacionados con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): inatención, hiperactividad e impulsividad. La inatención puede ser dividida en dificultad con la atención selectiva y dificultad con atención mantenida y resolución de problemas.

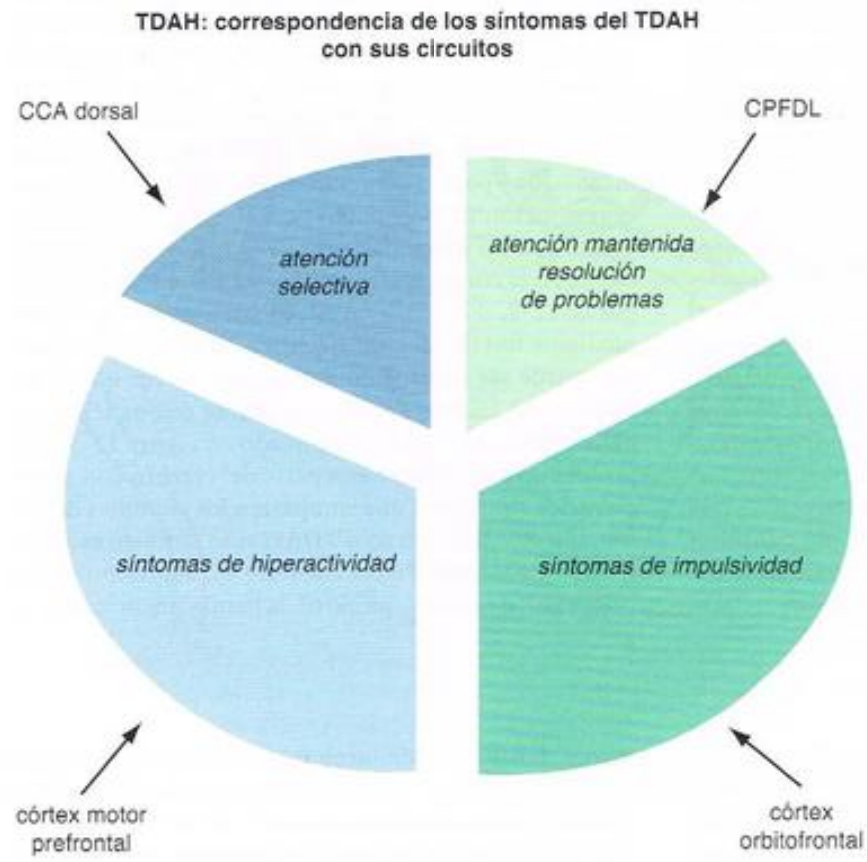



**Figura 12-2. Correspondencia de los síntomas del TDAH con sus circuitos.** Se cree que los problemas con la atención selectiva se relacionan con un procesamiento de la información ineficaz en el córtex dorsal cingulado anterior (CCA), mientras que los problemas con la atención mantenida se relacionan con un procesamiento de la información insuficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). La hiperactividad se modula mediante la corteza motora prefrontal y la impulsividad mediante la corteza orbitofrontal

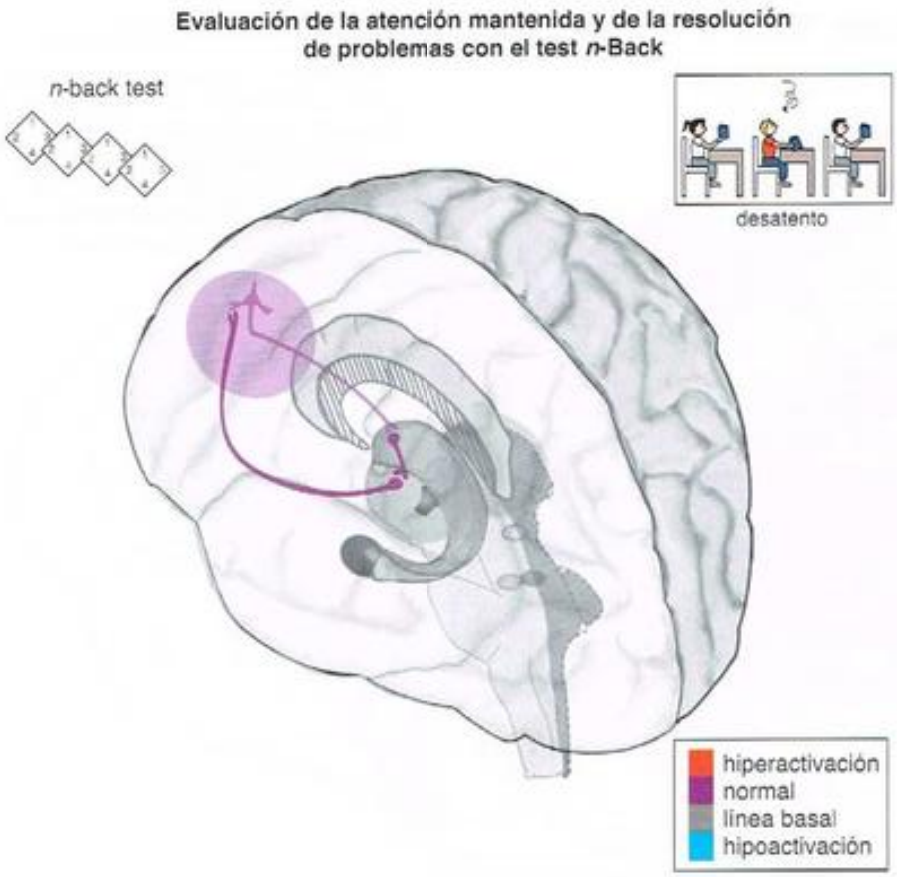



**Figura 12-3. Atención mantenida y resolución de problemas: el test *n*-back.** La atención mantenida es hipotéticamente modulada por un circuito córtico-estriado-talamocortical (CSTC) que implica al córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) y se proyecta al complejo estriatal. La activación ineficiente del CPFDL puede dar lugar a dificultad para seguir o acabar tareas, desorganización y problemas para mantener un esfuerzo mental. Las tareas como el test *n*-back son empleadas para medir la atención mantenida y la capacidad para la resolución de problemas. En la variante *0-back* del test *n*-back, el participante se fija en un número en la pantalla y pulsa un botón para indicar qué número es. En la variante 1-back, el participante solo mira el primer número, y cuando aparece el segundo número, debe pulsar el botón correspondiente al primer número. Los valores más altos de *n* corresponden a una mayor dificultad en el test.

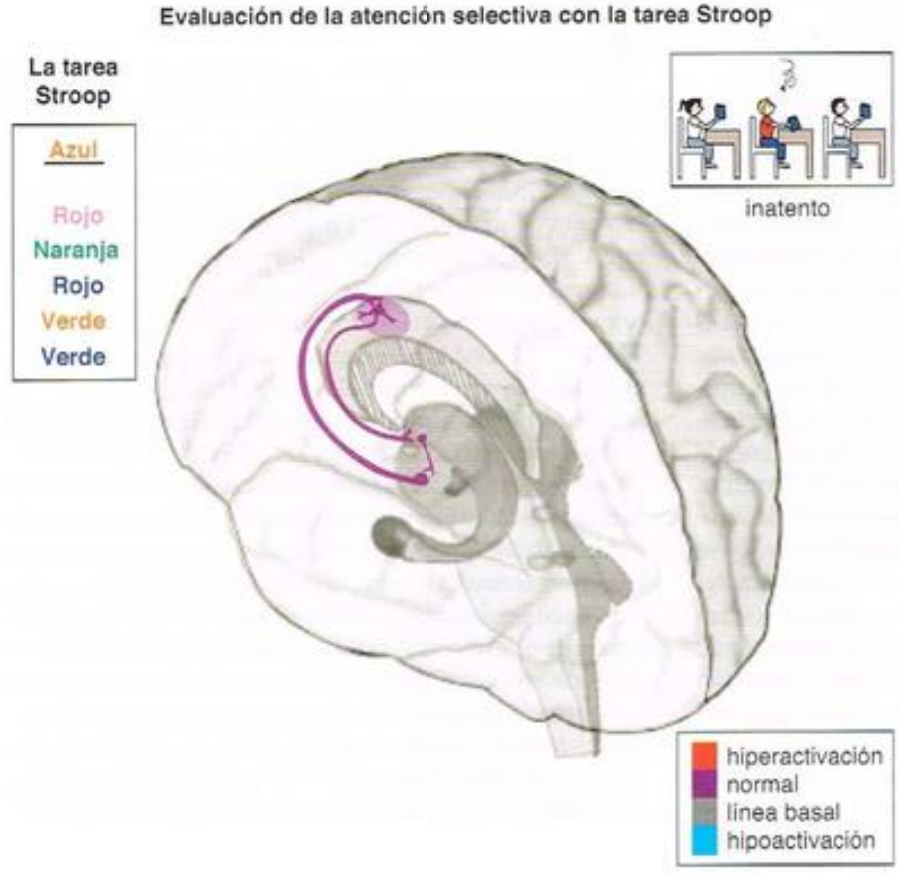



**Figura 12-4. Atención selectiva: tarea Stroop.** La atención selectiva se modula hipotéticamente mediante un circuito córtico-estriado-talámico-cortical que se origina en el córtex dorsal cingulado anterior (CCA) y se dirige a la parte inferior del estriado, después al tálamo, y regresa al CCA dorsal. Una activación deficiente y/o ineficaz en esta región del cerebro puede derivar en síntomas como prestar poca atención a los detalles, cometer errores por descuido, no escuchar, perder objetos, distracción y olvidar cosas. Un ejemplo de una tarea que implica la atención selectiva, y por tanto debería activar el CCA dorsal, es el test de Stroop, que requiere que los participantes nombren el color con el que está escrita una palabra en lugar de decir la propia palabra. En este caso, por ejemplo, la palabra "azul" está escrita en naranja. La respuesta correcta es por lo tanto "naranja", y "azul" sería incorrecto.

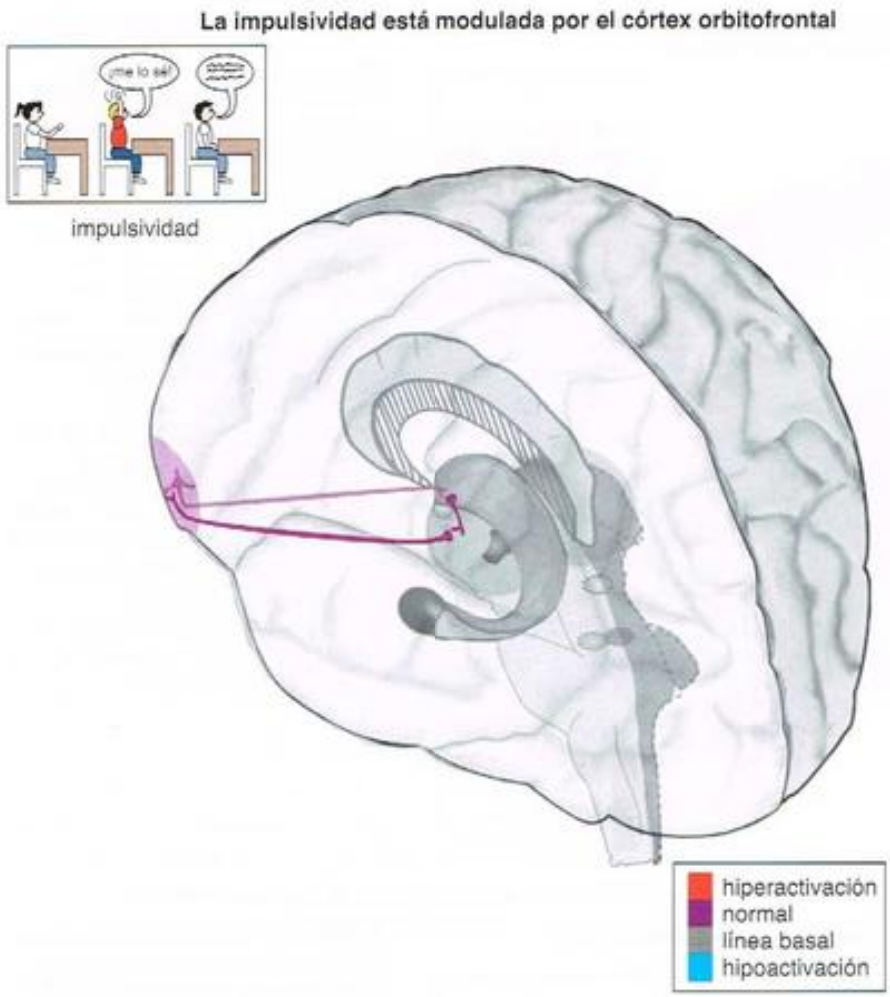



**Figura 12-5. Impulsividad.** La impulsividad está relacionada con un circuito córtico-estriado-talamocortical (CSTC) que integra al córtex orbitofrontal (OFC), el complejo estriatal y el tálamo. Los ejemplos de síntomas impulsivos en el TDAH incluyen hablar excesivamente, expresar ideas sin pensar, no esperar el turno e interrumpir.

el Capítulo 16), la ansiedad (explicada en el Capítulo 9), los trastornos del dolor (explicados en el Capítulo 10) y los trastornos del sueño y de la vigilia (explicados en el Capítulo 11). Se puede observar lo ineficiente del procesamiento de información en este circuito concreto del CPFDL cuando al someterlo a una "carga" cognitiva se puede relacionar con el mismo síntoma en muchos trastornos psiquiátricos diferentes. Por eso ahora el diagnóstico en psiquiatría se desplaza desde la descripción de síndromes categóricos que mezclan muchos síntomas (como el DSM y TIC), hacia una caracterización de campos sintomáticos individuales como disfunción ejecutiva que traspasan muchos trastornos psiquiátricos, a veces denominados criterios de campo de investigación (*Research Domain Criteria*, RDoC) para futuros esquemas de diagnóstico que se establecen para una mejor correlación con los avances mediante neuroimagen e investigación genética.

Otro síntoma del TDAH es la inatención selectiva, o no ser capaz de concentrarse (difiriendo así de la disfunción ejecutiva descrita arriba). El síntoma de dificultad para concentrarse está hipotéticamente relacionado con un procesamiento de información ineficiente en una parte diferente del cerebro, concretamente el córtex cingulado anterior dorsal (dACC) (Figuras 12-2, 12-4, 12-7). El dACC puede activarse mediante test de atención selectiva, como el test de Stroop (explicado en la Figura 12-4). Los pacientes con TDAH suelen fallar al activar esta parte del cerebro cuando deben focalizar su atención, o activan esta parte del cerebro de forma muy ineficaz y solo con un gran esfuerzo y se fatigan muy rápidamente.

Otras áreas del córtex prefrontal que hipotéticamente no tienen un funcionamiento eficiente en el TDAH son el córtex orbitofrontal (OFC), relacionado con síntomas de impulsividad (Figuras 12-2, 12-5, 12-7) y el área motora complementaria, relacionada con síntomas de hiperactividad motora (Figuras 12-2, 12-6, 12-7). El OFC está hipotéticamente relacionado con una amplia variedad de síntomas que traspasan diversos estados psiquiátricos, in-

La hiperactividad motora es modulada por el córtex prefrontal

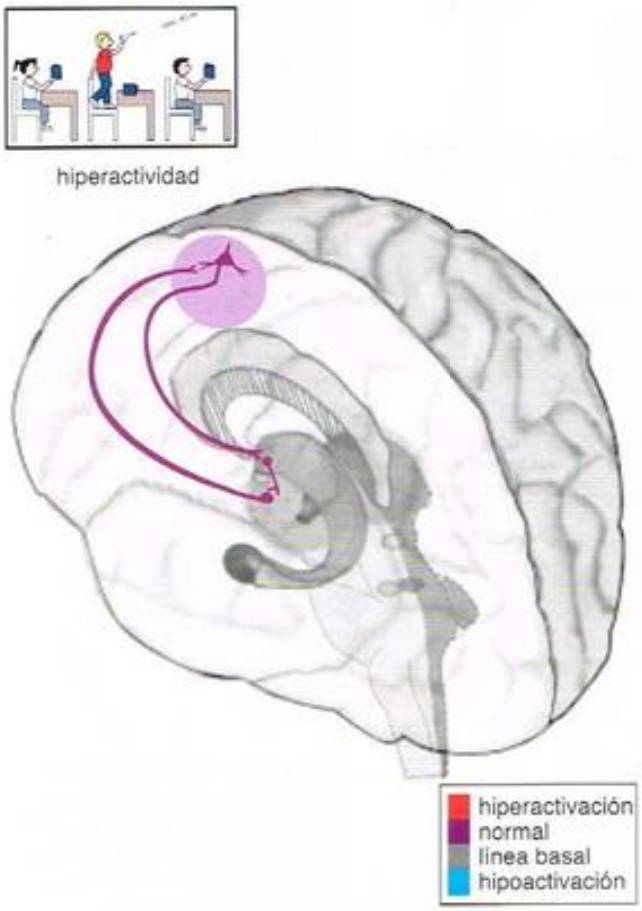



**Figura 12-6. Hiperactividad.** La actividad motora, al igual que la hiperactividad y la agitación o el retraso psicomotores, puede ser modulada mediante un circuito córtico-estriatal-talámico-cortical que va desde el córtex motor prefrontal al putamen (estriado lateral), después al tálamo y regresa al córtex prefrontal motor. Entre los síntomas comunes de hiperactividad en los niños se incluye no parar de moverse, levantarse del asiento, correr/trepar, estar constantemente en marcha y tener dificultad para jugar tranquilamente.

cluyendo impulsividad en el TDAH (Figuras 12-2, 12-5, 12-7), impulsividad y violencia en la esquizofrenia (expuestos en el Capítulo 4), conducta suicida en la depresión (expuesto en el Capítulo 6), impulsividad en la manía (tratado en Capítulo 6) e impulsividad/compulsividad en el abuso de sustancias (explicado en el Capítulo 14). Los síntomas impulsivos en otros estados psiquiátricos comúnmente comórbidos con el TDAH también están hipotéticamente relacionados con el córtex orbitofrontal, como trastorno conductual, trastorno de oposición desafiante y trastorno bipolar (Figura 12-8). La impulsividad se expone ampliamente en el Capítulo 14 (ver Tablas 14-1 a 14-8 y Figuras 14-1 a 14-5).

## El TDAH como trastorno de "afinación" ineficiente del córtex prefrontal por dopamina y norepinefrina

Los pacientes con TDAH generalmente no pueden activar las áreas del córtex prefrontal adecuadamente en respuesta a tareas cognitivas de atención y funcionamiento ejecutivo. Algunos estudios sugieren que esto se debe a que la desregulación de dopamina (DA) y norepinefrina (NE) en el TDAH impide la "afinación" normal de neuronas piramidales en el córtex prefrontal. En el caso de neuronas DA y NE, su activación normal en la línea basal se considera lenta y "tónica", estimulando unos pocos receptores en las neuronas postsinápticas y permitiendo una óptima transmisión de señal y posterior activación neuronal (Figura 12-9). Unos niveles modestos de liberación NE hipotéticamente pueden mejorar la función cortical prefrontal estimulando los receptores postsináptico $\alpha_{2A}$, pero unos altos niveles liberación NE darían lugar a una memoria de trabajo deficiente cuando intervienen también los receptores $\alpha_1$ y $\beta_1$ (Figura 12-9). Igualmente, unos niveles modestos de DA primero estimularán a los receptores $D_3$, ya que son más sensibles a DA que los receptores $D_1$ o $D_2$ (Figura 12-9). En teoría, unos niveles de estimulación del receptor de D1 entre bajos y moderados, pero no altos, pueden ser beneficiosos para optimizar el funcionamiento cortical prefrontal.

Las neuronas dopaminérgicas en particular también pueden presentar explosiones de activación, llamada fásica (Figura 12-10). La liberación de DA fásica reforzaría el aprendizaje y el condicionamiento de recompensa, aportando la motivación para buscar naturalmente experiencias de recompensa como la educación, el reconocimiento, el desarrollo profesional, conexiones familiares y sociales enriquecedoras, etc. Cuando el sistema DA fásico queda sujeto a los fármacos, puede inducir una activación DA descontrolada que refuerce la recompensa del abuso del fármaco y dar lugar a conductas compulsivas como la búsqueda autodestructiva e inconsciente del fármaco (tratado en Capítulo 14). Así, la afinación adecuada de la recompensa DA vía *nucleus accumbens* y sus conexiones con la amígdala y córtex prefrontal mediante la obtención de un bajo nivel de activación fásica en relación a la activación tónica teóricamente dará lugar al correcto funcionamiento de este complejo sistema.

En el TDAH, los desequilibrios en los circuitos NE y DA en el córtex prefrontal hipotéticamente causan un procesamiento ineficiente de la información en los circuitos prefrontales y así los síntomas del TDAH (como se muestra para los circuitos en las Figuras 12-2 a 12-8). A

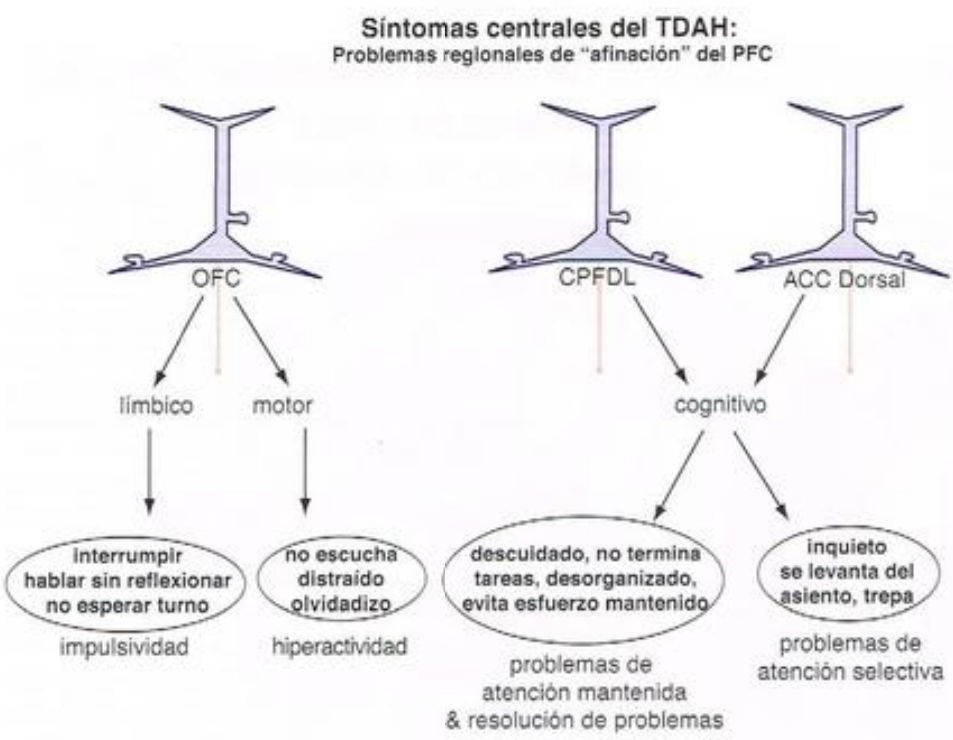



**Figura 12-7. TDAH: córtex prefrontal desafinado.** Diferentes áreas cerebrales son hipotéticamente importantes en los síntomas del TDAH. Se cree que las alteraciones del córtex orbitofrontal (OFC) dan lugar a problemas de impulsividad o hiperactividad. Una afinación inadecuada del CPFDL o del dACC puede, respectivamente, dar lugar a síntomas de atención mantenida o selectiva. Cada vez está más claro que la disfunción en áreas cerebrales específicas da lugar a síntomas específicos, como las anomalías en las redes de motivación orbitofrontales-límbicas observadas en niños con trastorno de conducta, mientras que las aberraciones en la red cognitiva dorsolateral han sido observadas en niños con problemas de atención mantenida.

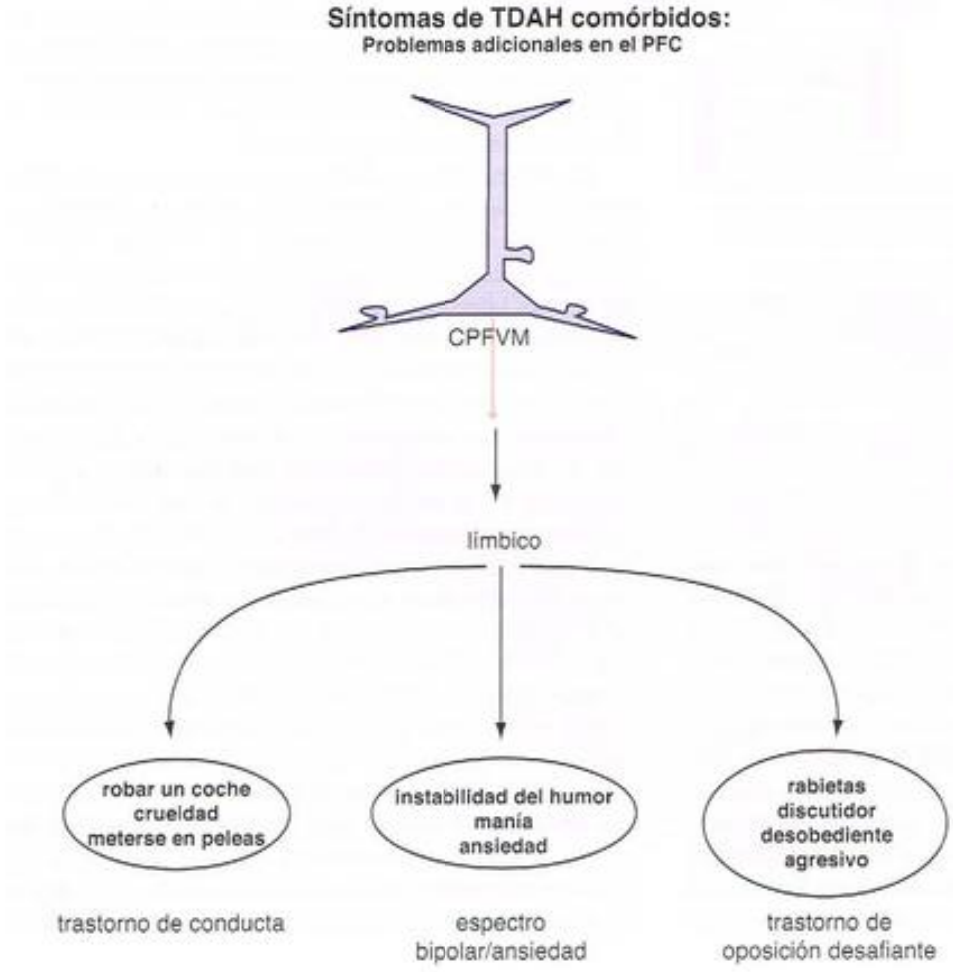



**Figura 12-8. TDAH y síntomas comórbidos.** Las comorbilidades asociadas con el TDAH suelen ser el resultado de disfunciones similares o adicionales en la red del córtex prefrontal-límbico. Muchos trastornos del humor son comórbidos con TDAH tanto en niños como en adultos y se ha sugerido que los síntomas en adultos podrían ser más discapacitantes si las comorbilidades ya estuvieran presentes en el niño. Esto enfatiza la importancia de tratar todos los síntomas en la población más joven de pacientes con TDAH para maximizar sus probabilidades de llevar una vida adulta "regular". CPFVM, córtex prefrontal ventromedial.

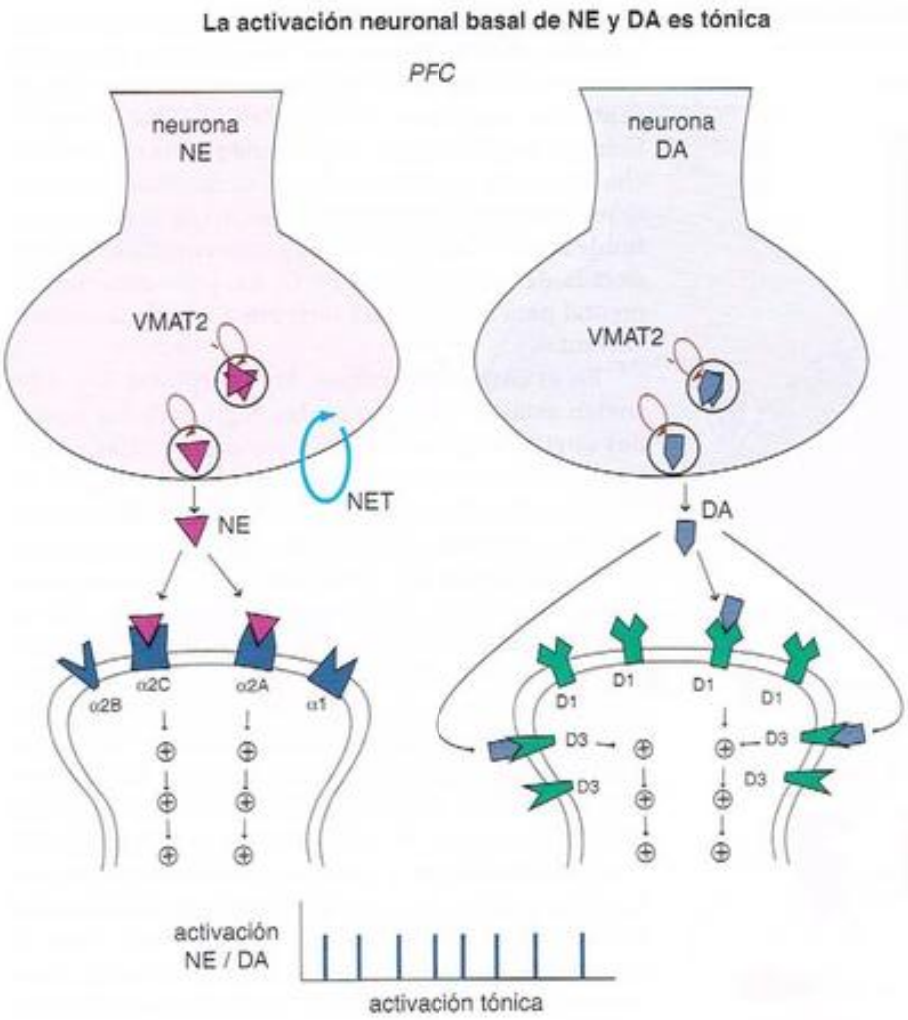



**Figura 12-9. Activación basal tónica.** La modulación de la función prefrontal cortical, y por tanto la regulación de la atención y conducta, se basa en la liberación óptima de dopamina (DA) y norepinefrina (NE). En condiciones normales, la NE y la DA liberada en el córtex prefrontal estimula unos pocos receptores en las neuronas postsinápticas permitiendo una transmisión de señal y activación neuronal óptimas. A niveles más modestos, la NE puede mejorar la función cortical prefrontal al estimular los receptores postsinápticos $\alpha_{2A}$, pero esto llevará a una memoria de trabajo deficiente a altos niveles cuando los receptores $\alpha_1$ y $\beta_1$ también participen. De forma similar, los niveles modestos de DA primero estimularán los receptores $D_3$ ya que estos son más sensibles a DA que los receptores $D_1/D_2$. Los niveles entre bajos y moderados, pero sin llegar a altos, de estimulación del receptor de $D_1$ pueden ser beneficiosos para el funcionamiento cortical prefrontal. En el caso de los sistemas DA y NE, la moderación es ciertamente clave.

nivel de NE y *sinapsis* DA en el córtex prefrontal, la señalización deficiente en las vías corticales prefrontales de DA y NE se refleja en una disminución de la neurotransmisión y así una estimulación reducida de receptores postsinápticos (Figura 12-11). Los agentes que pueden dar lugar a un aumento de liberación de estos dos neurotransmisores o a un aumento de activación tónica de estas serán hipotéticamente beneficiosos en pacientes con TDAH al devolver la actividad prefrontal a los niveles óptimos. Por otro lado, el TDAH también puede estar hipotéticamente asociado con una excesiva señalización en las vías DA y NE corticales prefrontales, particularmente en adolescentes y adultos (Figura 12-12). Es decir, el estrés puede activar circuitos NE y DA en el córtex prefrontal, dando lugar a altos niveles de liberación de DA y NE y causar así exceso de activación NE y DA fásica (Figura 12-12). Esta excesiva neurotransmisión de NE y DA puede ser la causa subyacente del desarrollo de abuso de drogas y alcohol, impulsividad, inatención y ansiedad, todos comórbidos con el TDAH, particularmente en adolescentes y adultos.

Por tanto, ¿está desafinado el córtex prefrontal cuando el nivel de NE y DA es demasiado alto o bajo? La respuesta parece ser que tanto demasiada como poca estimulación por NE o DA puede provocar un procesamiento de información ineficiente, porque para que el córtex prefrontal funcione correctamente, las neuronas cortical piramidales tienen que estar afinadas, lo que significa una estimulación moderada de receptores $\alpha_{2A}$ por NE y $D_1$ por DA, ni demasiado alta ni demasiado baja. En teoría, la función de la NE es aumentar la señal entrante permitiendo una mayor conectividad de las redes prefrontales, mientras que la función de la DA es reducir el ruido impidiendo conexiones inadecuadas. La función de la célula piramidal es óptima en la parte superior de esta curva con forma de U invertida, cuando la estimulación de los receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ es moderada (Figura 12-13). Si la estimu-

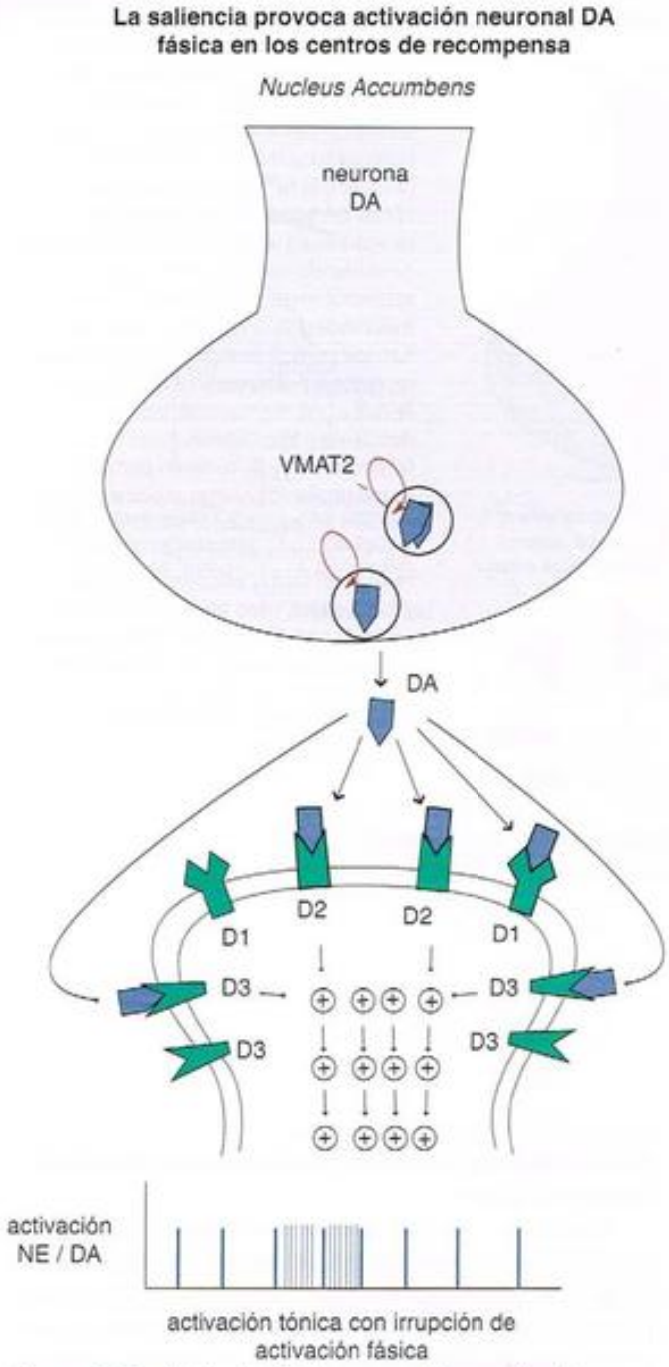



**Figura 12-10. Activación fásica provocada por saliencia.** Mientras que la activación tónica, como se ha visto en el córtex prefrontal, suele ser preferible en los sistemas neuronales, un poco de activación fásica de las neurona DAs en el *nucleus accumbens* puede ser bueno. La activación fásica dará lugar a irrupciones de liberación de DA y cuando esto ocurre de manera controlada puede reforzar el aprendizaje y condicionamiento de la recompensa, lo cual puede aportar la motivación para buscar de forma natural experiencias satisfactorias (por ej., educación, desarrollo profesional, etc.). Cuando este sistema, sin embargo, está fuera de límite, puede inducir una activación DA descontrolada que refuerza la recompensa de tomar drogas de abuso, por ejemplo, en cuyo caso el circuito de recompensa puede quedar retenido y los impulsos van seguidos del desarrollo de conductas compulsivas descontroladas para buscar esas sustancias.

lación en los receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ es demasiado baja (parte izquierda de la Figura 12-13), todas las señales entrantes son iguales, impidiendo que el individuo se centre en una tarea única (atención no dirigida). Cuando la estimulación es demasiado alta (parte derecha de Figura 12-13) las señales se mezclan conforme se integran receptores adicionales, lo que también confunde la atención. Una estimulación equilibrada y moderada de receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ es, por tanto, fundamental para una correcta interpretación de las señales entrantes.

En el córtex prefrontal, los receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ suelen estar localizados en las espinas de las neuronas corticales piramidales y puede así dejar paso a las señales entrantes (Figuras 12-14 a 12-18). Los receptores alfa 2A están relacionados con la molécula cíclica adenosina monofosfato (cAMP) vía la proteína G inhibitoria, o Gi (Figura 12-14). Los receptores $D_1$, por otro lado, están relacionados con el sistema de señalización cAMP vía la proteína G estimulatoria (Gs) (Figura 12-14). En ambos casos, la molécula cAMP une los receptores a los canales catiónicos (HCN) regulados por nucleótido cíclico y activados por hiperpolarización. Un canal abierto dará lugar a una resistencia de membrana, desviando los *input* fuera de la espina. En presencia de un canal abierto, la señal tiene fugas y termina perdiéndose. Sin embargo, cuando estos canales están cerrados, la señal entrante sobrevive y puede ser direccionada hacia la neurona para reforzar la conectividad de red de neuronas similares y dar lugar a la señal y respuesta adecuadas.

Cuando la NE, o un agonista noradrenérgico, se une a un receptor de $\alpha_{2A}$, el sistema unido a Gi activado inhibe cAMP, cerrando así el canal HCN (Figura 12-15). El cierre del canal permite que la señal pase por la espina hasta la neurona, reforzando así la conectividad de red con neuronas similares (Figura 12-15). Así, en general, en el córtex prefrontal la estimulación de receptores $\alpha_{2A}$ refuerza las señales entrantes.

Por el contrario, la estimulación de receptores $D_1$ da lugar a un debilitamiento de la señal (Figura 12-16). Es decir, cuando la DA, o un agonista DA, se une a un receptor $D_1$, el sistema unido a Gs activado dará lugar a un aumento de la estimulación –o apertura– de canales HCN. La apertura de los canales HCN, especialmente si es excesiva, dará lugar a una fuga de señal, desviando cualquier *input* fuera de la espina. De modo que una excesiva estimulación de receptores $D_1$, en contraste con la estimulación de receptores $\alpha_{2A}$, resultará en la disipación y/o debilitamiento de la señal. El mecanismo de acción de receptores $\alpha_{2A}$ (Figura 12-15) y $D_1$ (Figura 12-16) explica en general por qué es preferible la estimulación moderada de ambos tipos de receptores (Figura 12-14) para re-

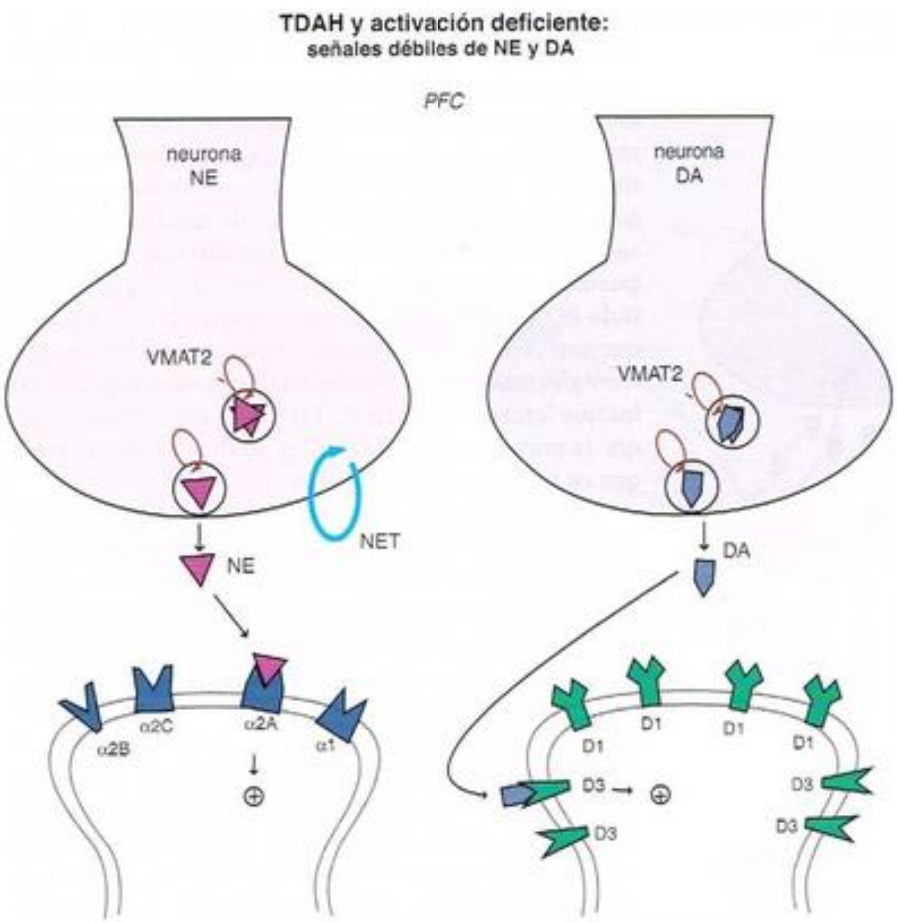



**Figura 12-11. TDAH y activación deficiente.** Además de ser un factor fundamental en las vías de activación, el córtex prefrontal es también la principal área del cerebro donde los desequilibrios en los sistemas NE y DA hipotéticamente ocurren en TDAH. Una señalización deficiente en las vías prefrontales corticales de DA y NE se refleja en una reducción de la estimulación de receptores postsinápticos. Los agentes que pueden dar lugar a (1) aumento de liberación de estos dos neurotransmisores, o (2) aumento de la activación tónica de estas neuronas, serán hipotéticamente beneficiosos en pacientes con TDAH al devolver la actividad prefrontal al nivel óptimo.

forzar la ratio señal/ruido en las neuronas corticales prefrontales (Figura 12-17).

¿Qué ocurre tras una estimulación concurrente de receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ por NE y DA, respectivamente (Figura 12-17)? Mientras la localización y densidad exacta de receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ en diversas áreas corticales aún están en intensa investigación, es posible imaginar la misma neurona piramidal recibiendo *input* NE desde el *locus coeruleus* (LC) en una espina e *input* DA desde el área ventral tegmental (AVT) en otra espina. Si los sistemas son correctamente "afinados", la estimulación del receptor D1 puede reducir el ruido y la estimulación del receptor α2A puede aumentar la señal dando como resultado un correcto funcionamiento del córtex prefrontal (Figura 12-17). Teóricamente, daría lugar a una atención dirigida adecuada (Figura 12-13), una concentración en una tarea específica y un adecuado control de emociones e impulses.

¿Qué ocurre, sin embargo, cuando hay una baja liberación de DA y NE y, por tanto, una baja estimulación de receptores $D_1$ y $\alpha_{2A}$ en las espinas de estas neuronas piramidales (Figura 12-18)? Un *input* deficiente de DA y NE teóricamente dará lugar a un mayor ruido y menor señal, respectivamente, impidiendo así el envío de una señal coherente (Figura 12-18). En teoría, esto causaría hiperactividad, inatención, impulsividad, o alguna combinación de síntomas, dependiendo de la localización de la neurona piramidal desafinada en el córtex prefrontal (Figuras 12-3 a 12-8). Además, si un neurotransmisor está bajo mientras el otro está alto, el sujeto en cuestión podría presentar todo un conjunto de síntomas diferentes. Al conocer los niveles de neurotransmisión DA y NE y el área específica de las posibles perturbaciones, algún día tal vez será posible predecir el grado y el tipo de síntomas que padecerá un paciente. Con esto en mente, las Figuras 12-7 y 12-8 muestran cómo las piramidales en diferentes áreas cerebrales serían responsables de las diferentes presentaciones sintomáticas en el TDAH.

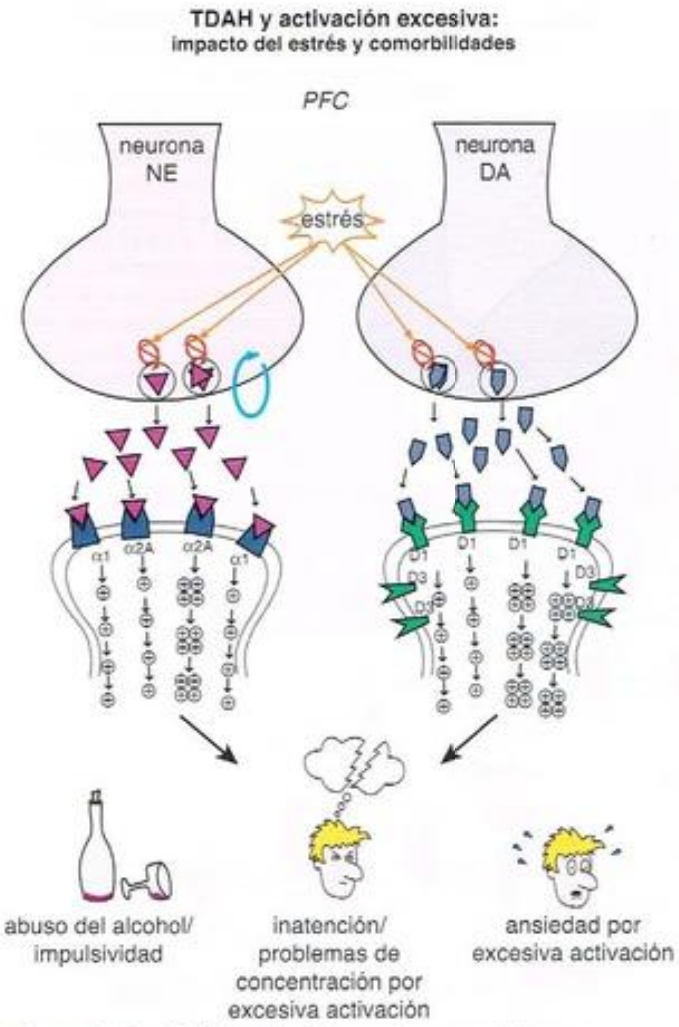



**Figura 12-12. TDAH y activación excesiva.** Los adultos con TDAH no tratado pueden, a menudo, estar estresados cuando intentan gestionar su trastorno al mismo tiempo que intentan rendir tanto como sus iguales. Desafortunadamente, el estrés puede activar circuitos NE y DA en el córtex prefrontal, dando lugar a un exceso de activación fásica de NE y DA. Estas excesiva neurotransmisión de NE y DA pude albergar el desarrollo de impulsividad, inatención y comorbilidades relacionadas con el TDAH como la ansiedad y el abuso de sustancias. Esto enfatiza la noción de que es necesario el tratamiento de todos los trastornos comórbidos para lograr buenos resultados para el paciente.

## Neurodesarrollo y TDAH

El TDAH ha sido considerado tradicionalmente un trastorno infantil, pero esta perspectiva está cambiando rápidamente; el TDAH se ve ahora también como un trastorno psiquiátrico mayor de los adultos, con algunas características diferenciales mayores respecto del infantil y del de los adolescentes (Tabla 12-1). No obstante, la forma clásica del TDAH tiene su inicio a la edad de 7 años, posiblemente relacionada con anomalías en los circuitos del córtex prefrontal que comienzan antes de los 7 años de edad pero que duran toda la vida (Figura 12-19). Las sinapsis aumentan rápidamente en el córtex prefrontal a los 6 años, y después más de la mitad de ellas se eliminan rápidamente durante la adolescencia (Figura 12-19). El tiempo de inicio del TDAH sugiere que la formación de sinapsis y, quizá lo más importante, la selección de sinapsis a eliminar del córtex prefrontal durante la infancia, puede contribuir al comienzo y patofisiología durante toda la vida de este trastorno (Figura 12-19). Aquellos que son capaces de compensar estas anormalidades prefrontales mediante la formación de nuevas sinapsis serán los que "crezcan fuera de su TDAH", y esto explicaría por qué la prevalencia del TDAH en adultos es sólo la mitad que en niños y en adolescentes.

¿Qué causa estos problemas en los circuitos del córtex prefrontal en el TDAH? Actualmente, las principales hipótesis proponen que las anomalías del neurodesarrollo ocurren en los circuitos del córtex prefrontal en el TDAH (Figuras 12-2 a 12-8). De hecho, los genes que codifican sutiles anomalías moleculares podrían ser tan importantes para la etiología del TDAH como lo son para la etiología de la esquizofrenia. Muchas de las ideas sobre la base del neurodesarrollo de la esquizofrenia, como formación anormal de sinapsis y neurotransmisión sináptica anormal, sirven como marco conceptual y modelo neurobiológico para el TDAH también. Los factores genéticos relacionados con la esquizofrenia son expuestos ampliamente en el Capítulo 4. Los genes principales que intervienen en el TDAH son aquellos que se relacionan con el neurotransmisor dopamina, aunque también está en intensa investigación la relación con genes del receptor $\alpha_{2A}$ adrenérgico, receptores de la serotonina y otras proteínas. Inevitablemente, hay factores ambientales que contribuyen al TDAH, tal y como ocurre en otros muchos trastornos psiquiátricos. Estos incluyen factores como el parto prematuro, madres fumadoras durante el embarazo y otros.

El impacto del neurodesarrollo sobre los patrones de síntomas específicos del TDAH se muestra en la Figura 12-20. Los síntomas de inatención no se ven realmente en niños preescolares con TDAH, quizá porque no tienen un córtex prefrontal lo suficientemente maduro como para manifestar estos síntomas de una manera anormal respecto al desarrollo normal. El TDAH en preescolares y su tratamiento son conceptos actualmente controvertidos porque la mayoría de los estudios de estimulantes incluyen a niños mayores de 6 años. Una vez que la inatención comienza a ser un síntoma prominente del TDAH, esta permanece durante toda la vida del individuo (Figura 12-20). No obstante, la hiperactividad desciende notablemente durante la adolescencia y el comienzo de la edad adulta, mientras que otras comorbilidades reconocidas se disparan en frecuencia una vez que

**Figura 12-13. TDAH y ratios señal/ruido mal adaptativos.** Para que el córtex prefrontal funcione correctamente, se requiere una estimulación moderada de receptores $\alpha_2$ por NE y de receptores $D_1$ por la DA. En teoría, la función de la NE es aumentar la señal entrante permitiendo una mayor conectividad de las redes prefrontales, mientras la función de la DA es reducir el ruido impidiendo las conexiones inadecuadas. En la parte superior de la curva con forma de U invertida aquí representada, la estimulación de receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ es moderada y la función de la célula piramidal es óptima. Si la estimulación en los receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ es demasiado baja (lado izquierdo), todas las señales entrantes son iguales, haciendo que sea difícil para el individuo concentrarse en una tarea única (atención no dirigida). Si la estimulación es demasiado alta (lado derecho), las señales entrantes se mezclan conforme se integran receptores adicionales, dando lugar a una falta de dirección de la atención.

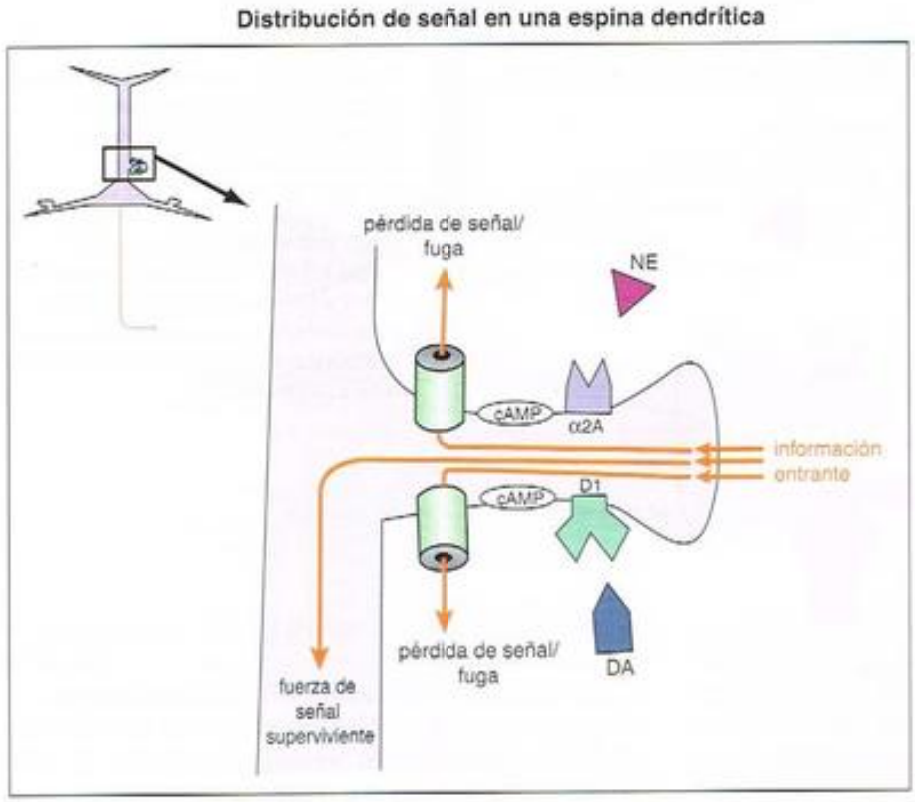



**Figura 12-14. Distribución de señal en una espina dendrítica.** La ubicación de los receptores $\alpha_{2A}$ y D1 en las espinas dendríticas de neuronas corticales piramidales en el córtex prefrontal les permite regular la entrada de señales. Los receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$ están relacionados con la molécula monofosfato adenosina cíclica (cAMP). Los efectos sobre la cAMP de la unión NE y DA a sus respectivos receptores son opuestos (inhibitorios en el caso de NE y excitatorios en el caso de DA). En ambos casos, la molécula cAMP une los receptores a los canales catiónicos (HCN) regulados por nucleótido cíclico y activados por hiperpolarización. Cuando los canales HCN se abren, las señales entrantes se pierden antes de que puedan pasar hacia delante. Sin embargo, cuando estos canales están cerrados, la señal entrante sobrevive y puede ser dirigida a la neurona.

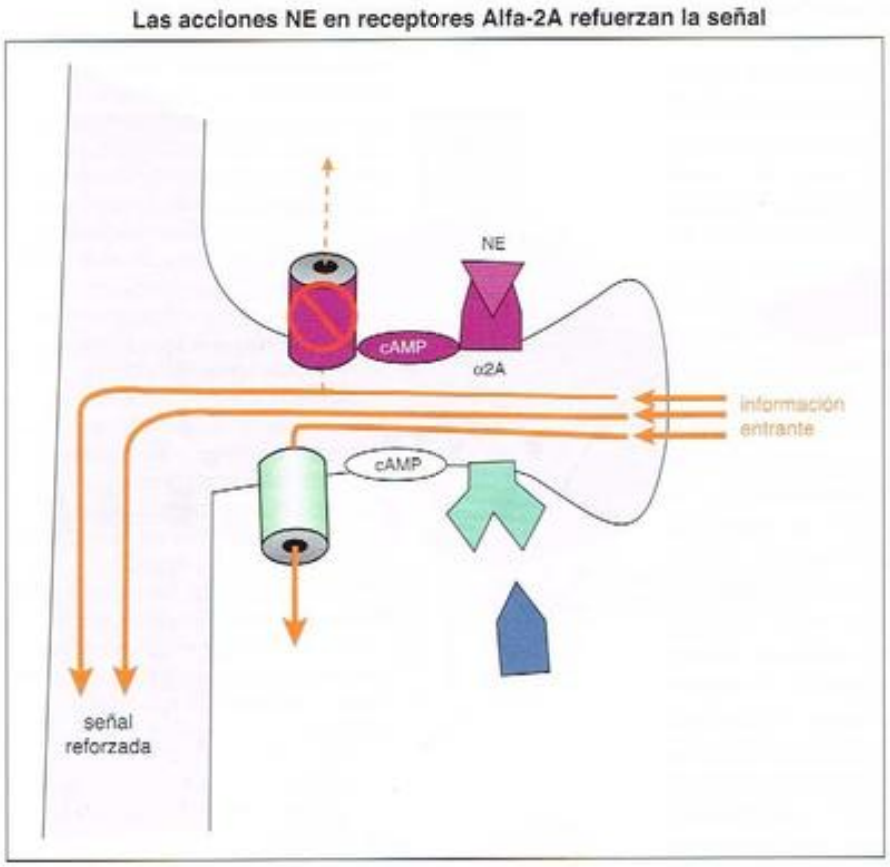



**Figura 12-15. Las acciones NE en receptores $\alpha_{2A}$ refuerzan la señal entrante.** Los receptores $\alpha_{2A}$ están relacionados con la cAMP vía una proteína G inhibitoria (Gi). Cuando la NE ocupa estos receptores $\alpha_{2A}$, el sistema unido a Gi activado inhibe la cAMP y el canal HCN se cierra, impidiendo la pérdida de la señal entrante.

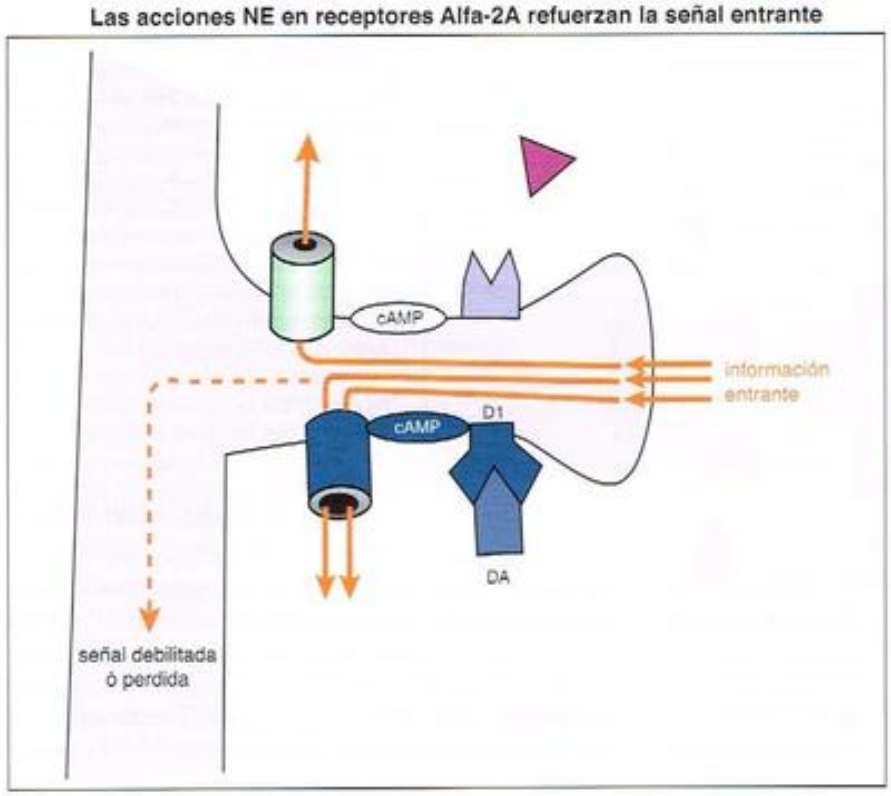



**Figura 12-16. Las acciones DA en los receptores $D_1$ debilitan la señal entrante.** Los receptores $D_1$ están relacionados con la cAMP vía una proteína estimuladora G (Gs). Cuando la DA ocupa estos receptores $D_1$, el sistema unido a Gs activado activa la cAMP, dando lugar a la apertura de los canales HCN. La apertura de canales HCN, especialmente si es excesiva, provocará pérdida de la señal entrante antes de que pueda pasar adelante.

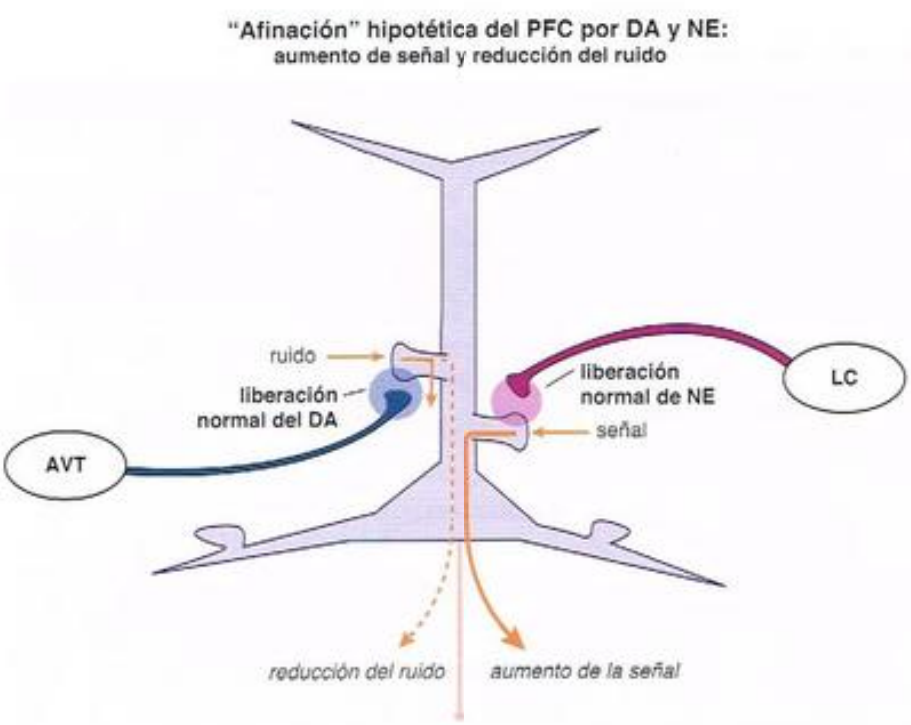



**Figura 12-17. Dopamina y norepinefrina "afinan" el PFC.** La misma neurona piramidal puede recibir *input* NE desde el *locus coeruleus* (LC) en una espina e *input* DA desde el área tegmental ventral (AVT) en otra espina. Cuando está correctamente "afinado", la estimulación del receptor $D_1$ reduce el ruido mientras que la estimulación del receptor $\alpha_{2A}$ aumenta la señal, dando lugar a un funcionamiento adecuado del córtex prefrontal, atención dirigida, concentración en una tarea específica y control de emociones e impulsos.

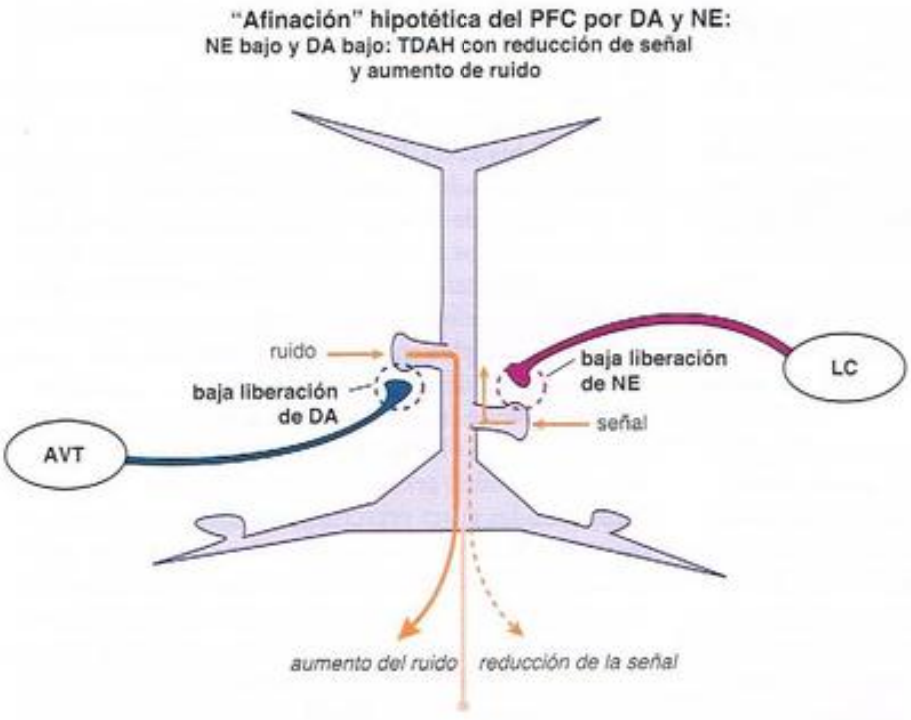



**Figura 12-18. Dopamina y norepinefrina "afinan" incorrectamente el PFC en el TDAH.** El déficit de DA teóricamente da lugar a un aumento del ruido, mientras el déficit de *input* NE causa un descenso en la señal entrante. En teoría, esta afinación incorrecta del PFC por DA y NE puede dar lugar a hiperactividad, o inatención, o ambas. Dependiendo de los niveles relativos de DA y NE, una persona puede presentar un amplio abanico de síntomas clínicos.

los pacientes con TDAH entran en la edad adulta (Figura 12-20).

La prevalencia del TDAH en adultos debe ser solo la mitad que en niños, pero no se reconoce tan a menudo como en niños, posiblemente porque es más difícil de diagnosticar y, con frecuencia, sus síntomas no se tratan. Mientras que se cree que la mitad de todos los niños y adolescentes con TDAH son diagnosticados y tratados, es posible que menos de uno de cada cinco adultos con TDAH sea diagnosticado y tratado (Tabla 12-1). Las razones para esto son múltiples, comenzando por el requerimiento diagnóstico de que los síntomas del TDAH deben iniciarse a la edad de 7 años. Los adultos a menudo tienen dificultades para hacer diagnósticos retrospectivos precisos, especialmente si la enfermedad no se identificó y trató cuando eran niños. No obstante, muchos expertos

**Tabla 12-1** Diferencias en el TDAH de adultos *versus* niños y adolescentes

| Niños 6-12 años/adolescentes 13-17 años | Adultos > 18 |
|---|---|
| 7%-8% de prevalencia | 4%-5% de prevalencia |
| Fácil de diagnosticar | Difícil de diagnosticar<br>• Recuerdo retrospectivo del comienzo inexacto<br>• Comienzo a la edad de 7 años demasiado estricto<br>• Inicio tardío, igual genética, comorbilidad y limitación |
| Diagnosticado por pediatras, psiquiatras infantiles, psicólogos infantiles | Diagnosticado por psiquiatras de adultos, profesionales de la salud y salud mental de adultos |
| Altos niveles de identificación y tratamiento: > 50% tratados | Bajos niveles de identificación y tratamiento: < 20% tratados |
| Los estimulantes se prescriben de primera y de segunda línea | A menudo se prescriben no-estimulantes de primera línea |
| Dos tercios del uso de estimulantes es en menores de 18 años, la mayoría en menores de 13 años | Un tercio del uso de los estimulantes es en adultos de 18 años o mayores |
| Un tercio del uso de la atomoxetina es en menores, la mayoría mayores de 12 años | Dos tercios del uso de atomoxetina es en adultos de de 18 años o mayores |

se cuestionan ahora si es apropiado excluir del diagnóstico del TDAH a esos adultos cuyos síntomas de TDAH comenzaron después de los 7 años, llamados por ello TDAH de comienzo tardío. Muchos casos han comenzado después de los 12 años de edad y algunos después de los 45. ¿Tienen TDAH estos pacientes? Hay estudios genéticos que sugieren que el síndrome completo del TDAH que comienza después de los 7 años tiene comorbilidad psiquiátrica, déficit funcional, y una transmisión familiar similar a aquel TDAH con inicio a los 7 años. Por eso hay un debate abierto para considerar el criterio del DSM-IV de la edad de inicio demasiado estricto para el diagnóstico de TDAH en adultos.

Las diferencias en las tasas diagnósticas en niños *versus* adultos pueden ser explicadas posiblemente por diferencias en modelos de referencia y en la especialidad de los médicos que tratan niños respecto de aquellos que tratan adultos. La mayoría de los niños con TDAH son diagnosticados y tratados por pediatras, psiquiatras infantiles, y psicólogos infantiles y son derivados por padres y profesores con un alto grado de sospecha diagnóstica, generalmente solicitando un tratamiento con un estimulante, y a menudo estos son pacientes sin comorbilidad. Por otro lado, la mayoría de los adultos con TDAH acuden a consulta por petición propia y son valorados por psiquiatras y profesionales de salud mental de adultos; la mayoría de los casos de adultos tienen un trastorno comórbido que es el foco del tratamiento, no el TDAH. De esta manera, los médicos que tratan adultos deben priorizar el tratamiento de estas otras patologías antes que el TDAH (ver Figura 12-21) hasta el punto de que el TDAH no se diagnostica nunca formalmente, ni se trata específicamente.

Hay también muchas diferencias en cómo se trata el TDAH en niños y adolescentes en comparación con los adultos (Tabla 12-1). Por ejemplo dos tercios de todos los estimulantes usados para el TDAH se emplean en pacientes por debajo de 18 años de edad, y la mayoría de estos por debajo de los 13 años. El uso de estimulantes disminuye en adolescentes y después disminuye más en adultos. Solo un tercio de todos los estimulantes usados para el TDAH se emplea en adultos. Por otro lado, dos tercios de todo el uso de atomoxetina se emplea en adultos, y solo un tercio se emplea en menores de 18 años, la mayoría adolescentes (Tabla 12-1). ¿Por qué estas diferencias? Una razón podría ser que a muchos médicos que tratan adultos no les gusta prescribir sustancias que requieren receta médica como los estimulantes. Otro factor podría ser las diferencias en las tasas de comorbilidad en niños *versus* adultos con TDAH y en los tipos de trastornos comórbidos de los niños *versus* adultos con TDAH. De esta manera, las frecuentes comorbilidades de abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y estados bipolares o mixtos pueden limitar la utilidad y tolerabilidad de estimulantes en el típico paciente adulto de TDAH con estas comorbilidades. Puede ser preferible aumentar los antidepresivos y ansiolíticos con no estimulantes. Hay, además, mucho más uso fuera de ficha del antidepresivo NDRI bupropion, los diversos SNRIs y el agente potenciador de la vigilia modafinilo en adultos que en niños, a menudo como agentes potenciadores en el TDAH adulto comórbido.

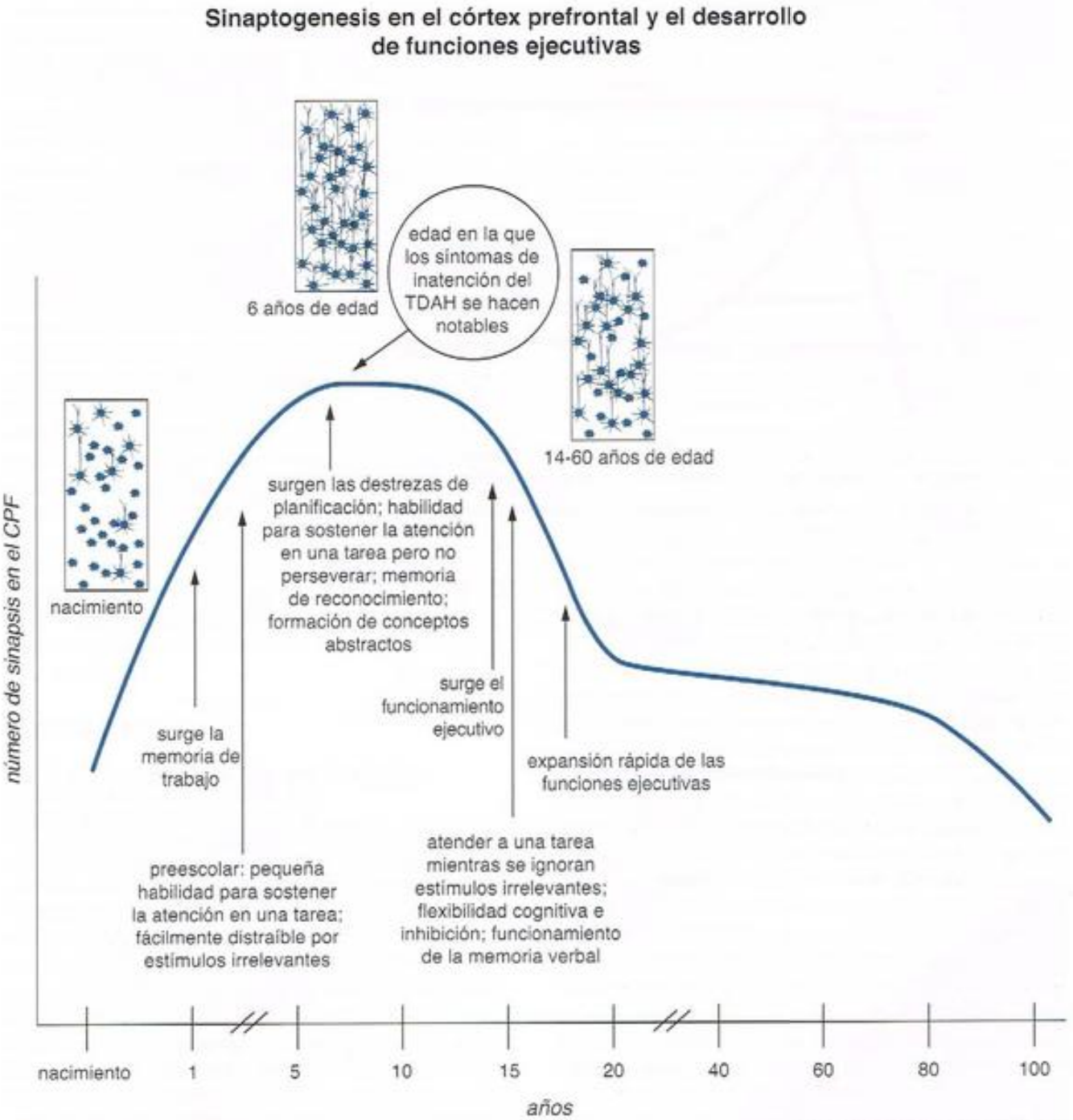



**Figura 12-19. Sinaptogénesis en el córtex prefrontal y el desarrollo de funciones ejecutivas.** La sinaptogénesis en el córtex prefrontal podría ser responsable de conexiones alteradas que podrían predisponer el cerebro para el TDAH. El desarrollo de las funciones ejecutivas ocurre durante la infancia y la adolescencia. La memoria de trabajo surge al año de edad aproximadamente. En la edad preescolar, los niños no tienen mucha capacidad para mantener la atención y se distraen fácilmente por estímulos irrelevantes. Alrededor de los 6-7 años, los niños comienzan a ser capaces de mantener la atención y desarrollan destrezas de planificación; es en esta edad cuando los síntomas de inatención pueden comenzar a ser notables. Este es también el momento en el que las sinapsis, que hasta ahora han aumentado rápidamente, comienzan a ser rápidamente eliminadas, proceso que ocurre en la adolescencia temprana. Estas anormalidades en la selección sináptica pueden justificar el inicio del TDAH y afectar al futuro desarrollo de las funciones ejecutivas.

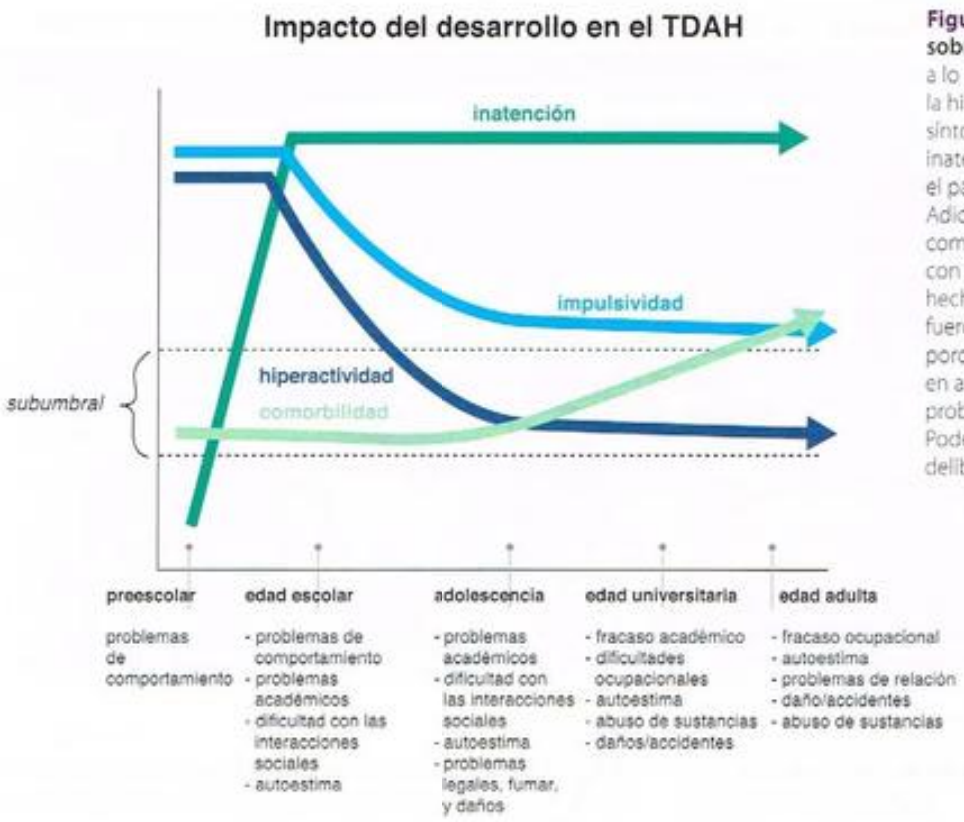



**Figura 12-20. Impacto del desarrollo sobre el TDAH.** La evolución de síntomas a lo largo de la vida muestra que aunque la hiperactividad y la impulsividad son síntomas clave en la infancia, la inatención se hace prevalente conforme el paciente se hace mayor. Adicionalmente, los índices de comorbilidades reconocidas aumentan con el tiempo. Esto podría deberse al hecho de que las comorbilidades no fueron detectadas en niños con TDAH, o porque el TDAH nunca fue diagnosticado en algunos pacientes que presentaban problemas de ansiedad o aprendizaje. Podemos decir que "el jurado todavía está deliberando" sobre la causa.

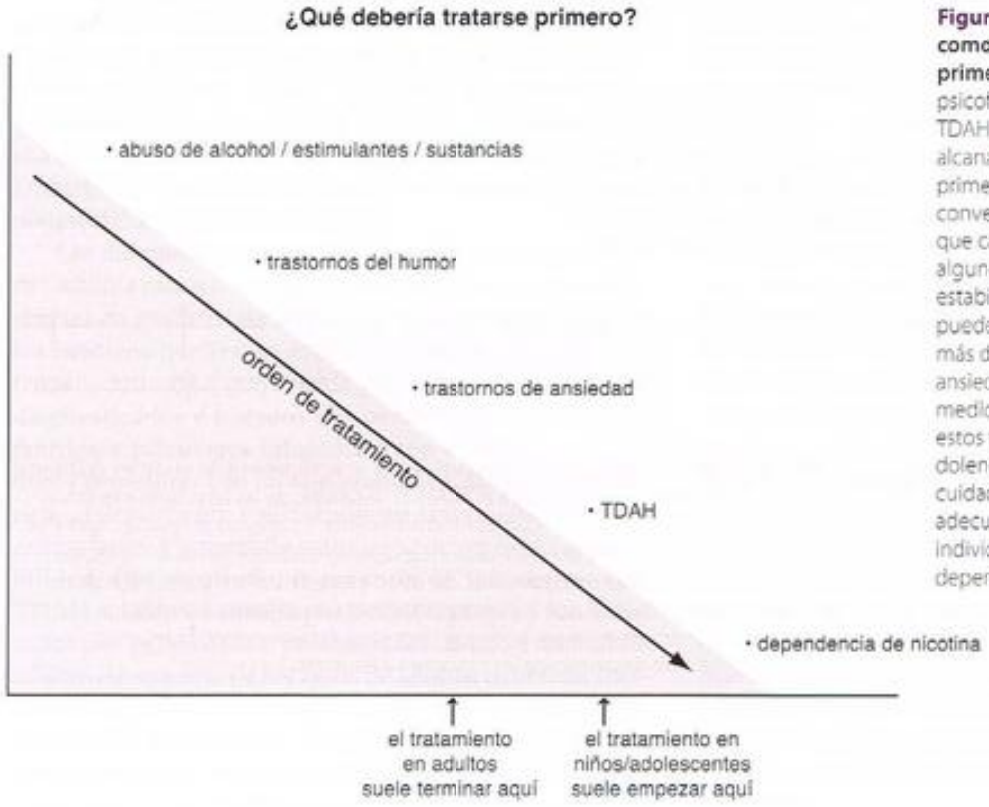



**Figura 12-21. TDAH y comorbilidades: ¿Qué debería tratarse primero?** ¿Qué debería hacer el psicofarmacólogo con un paciente con TDAH y trastornos comórbidos? Una vez alcanzado el diagnóstico adecuado, lo primero es tratar todos los trastornos convenientemente, empezando por los que causen una mayor limitación. En algunos pacientes lo primero será estabilizar el abuso de alcohol, y en otros puede que los síntomas del TDAH sean más discapacitantes que el trastorno de ansiedad subyacente. Además, algunas medicaciones empleadas para tratar estos trastornos podrían exacerbar la dolencia comórbida. Así, hay que tener cuidado para elegir el tratamiento adecuado. Hay que establecer un plan individualizado para cada paciente, dependiendo de su cartera sintomática.

Actualmente, el reconocimiento y tratamiento del TDAH en adultos, adaptando las consideraciones diagnósticas y psicofarmacológicas a las características únicas de esta enfermedad en adultos, está aumentando a paso rápido. Por tanto, existe una demanda de un mayor reconocimiento de que el TDAH es solo la mitad del problema en la mayoría de los adultos comórbidos, y que el tratamiento del TDAH en adultos generalmente significa tratamiento concomitante del TDAH con uno o más trastornos adicionales, y generalmente con una combinación de fármacos para los distintos trastornos. Se está reconociendo rápidamente que la atomoxetina (u otro inhibidor NET) y el incremento de antidepresivos y ansiolíticos puede no solo mejorar los síntomas cognitivos del TDAH sino que también tiene potencial para mejorar los síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, y quizá incluso el consumo excesivo de alcohol. Es posible que el agonista selectivo $\alpha_{2A}$ adrenérgico guanfacina ER, aprobado para su uso en niños, pueda ser útil para el tratamiento fuera de ficha también en adultos. Los estimulantes de larga duración pueden ser también útiles en adultos, y no solo aquellos estimulantes específicamente aprobados para adultos sino también los nuevos agentes probados y empleados primero en niños, que pueden ser usados para tratamientos fuera de ficha en adultos.

# Tratamiento

## ¿Qué síntomas deberían ser tratados primero?

A la hora de gestionar el TDAH resulta útil priorizar qué síntomas se deben tratar primero con tratamientos psicofarmacológicos, a expensas incluso de retrasar el tratamiento de algunos trastornos, o haciéndolos empeorar transitoriamente mientras que se tratan primero otros síntomas (Figura 12-21). Aunque no hay estudios definitivos sobre este planteamiento, la experiencia clínica de algunos expertos sugiere que en algunos casos complejos puede ser muy difícil un progreso terapéutico si el paciente continúa abusando del alcohol o de estimulantes; de modo que los problemas de abuso de sustancias deben tratarse en primera instancia (Figura 12-21). El tratamiento del TDAH quizá tenga que esperar también a la mejoría de los tratamientos de los trastornos del humor y de la ansiedad, considerando el TDAH como un ajuste más exacto dentro de la carpeta de síntomas del paciente (Figura 12-21).

Hay problemas, no obstante, con este planteamiento de prioridades sobre los síntomas y trastornos a tratar primero. Por ejemplo, en muchos niños se trata primero su TDAH y quizá aisladamente, sin evaluar necesariamente comorbilidades posibles hasta que no logran una respuesta eficaz al tratamiento con estimulantes (Figura 12-21). En adultos, puede ser tan difícil tratar el abuso de sustancias, los trastornos del humor y los trastornos de ansiedad, que la atención terapéutica nunca se centra en el TDAH ni por supuesto en la dependencia nicotínica. Una vez que mejora el trastorno del humor o de ansiedad, el tratamiento puede mantenerse o pararse. Muy a menudo la atención de la gestión psicofarmacológica se centra en el trastorno del humor o de ansiedad, con exclusión de un TDAH comórbido (o dependencia nicotínica). Esto es, el TDAH puede considerarse una mera contingencia secundaria a considerar si los síntomas cognitivos no remiten una vez que el foco primario de la atención terapéutica –a saber, un trastorno del humor o de ansiedad- es tratado. Es interesante señalar que el TDAH raramente es el foco de tratamiento en adultos a no ser que se presente sin patología comórbida. Dado que la falta de comorbilidad en adultos con TDAH es rara, esto explicaría por qué la mayoría de adultos con TDAH no están tratados.

La psicofarmacología moderna y sofisticada debe mantener un alto índice de sospecha de TDAH en los trastornos del humor, de ansiedad y en el abuso de sustancias, especialmente en los adultos, siempre buscando una remisión sintomática completa en los pacientes que están bajo tratamiento. En la práctica, esto significa explorar el uso de tratamientos del TDAH situando en la primera línea de tratamiento los trastornos del humor, la ansiedad y el abuso de sustancias y no al revés. Esto además significa para la gestión a largo plazo del TDAH tratar la dependencia nicotínica una vez que los síntomas del TDAH están bajo control (Figura 12-21). Los adultos con TDAH fuman tan frecuentemente como los adultos con esquizofrenia, el doble de la media de la población adulta normal de Estados Unidos. Esto puede ser porque la nicotina mejora subjetivamente los síntomas del TDAH, especialmente en los pacientes que no están tratados por su TDAH. La nicotina aumenta la liberación de DA y la excitación, por lo que no es sorprendente que pueda ser subjetivamente efectiva para los síntomas del TDAH. La dependencia nicotínica y los tratamientos para dejar de fumar se exponen más detalladamente en el Capítulo 14 sobre abuso de drogas.

## Tratamiento del TDAH con estimulantes

### Principios generales

Tal como se explica anteriormente y tal como queda ilustrado en las Figuras 12-11 y 12-13, cuando la DA y la NE tienen niveles demasiado bajos la fuerza de producción en el córtex prefrontal también es muy baja, dando lugar a una reducción de señal y un aumento del ruido (Figura

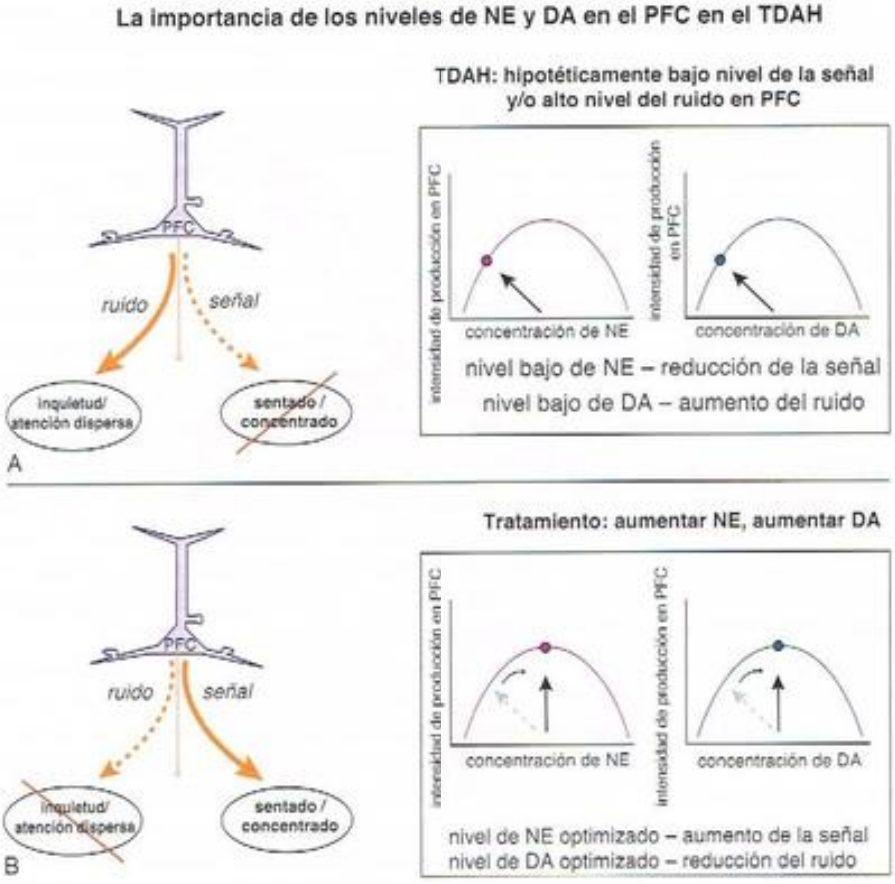



**Figura 12-22. La importancia de los niveles de NE y DA en el PFC en el TDAH.** Cuando los niveles de DA y NE son demasiados bajos, es decir, a la izquierda de la curva en U invertida, la intensidad de producción en el córtex prefrontal es demasiado baja, dando lugar a reducción de la señal y aumento del ruido (A, parte derecha). La incapacidad para permanecer sentado y concentrado suelen ser manifestaciones clínicas de este desequilibrio de ratio señal/ruido (A, izquierda). Para tratar estos síntomas, es necesario aumentar la intensidad de producción (B, parte derecha, hacia la derecha de la curva en U invertida), elevando las concentraciones de DA y NE hasta alcanzar la dosis óptima (parte superior de la U invertida).

12-22A). Conductualmente, esto se traduciría en que una persona no sea capaz de permanecer sentada y centrarse, estando inquieta y con la atención de un sitio a otro (Figura 12-22A). Para tratar estos síntomas, es necesario reforzar la producción de señal ajustando la liberación de DA y NE hasta que alcancen niveles óptimos (Figura 12-22B). Esto se puede hacer mediante estimulantes y mediante algunos agentes noradrenérgicos, tal como se explica a continuación. Se cree que el refuerzo prefrontal cortical es beneficioso para recuperar la capacidad del paciente para separar las señales importantes de las no importantes y para poder permanecer sentado y concentrado.

¿Qué pasa si las señales de NE y DA son excesivas? Tanto la activación excesiva como deficiente de NE y DA en el córtex prefrontal puede dar lugar a TDAH tal como se explica arriba, concretamente aumentando el ruido y reduciendo la señal (Figura 12-13). La teoría es que en un primer momento el estrés añadido del hecho de padecer TDAH, más otros factores de estrés ambiental, puede incluso ajustar más al alza el ruido y reducir la señal, resultando en una alta liberación de NE y DA, y todavía provocando señales reducidas y un procesamiento de información ineficiente (Figura 12-23A). Sin embargo, conforme el estrés se hace crónico, los niveles de NE y DA terminan por caer en picado debido a su agotamiento con el tiempo, pero sin alivio en términos de producción pobre de señal (Figura 12-23B). En última instancia, el tratamiento adecuado consiste en aumentar las concentraciones de NE y DA para permitir la normalización de la conducta (Figura 12-23C: el ruido se reduce y la señal aumenta).

Los clínicos experimentados son muy conscientes de que estos pacientes con exceso de DA y NE (representado en la Figura 12-23A), carencia de DA y NE (representado en la Figura 12-23B), o con una combinación de estos estados en diferentes vías, pueden ser muy difíciles de tratar. Por ejemplo, en los niños los tics que generalmente representan un exceso de activación de DA pueden ser muy difíciles de tratar simultáneamente en pacientes con TDAH que tienen una activación de DA deficiente y requieren estimulantes. Los estimulantes pueden ayudar a los síntomas del TDAH pero hacer que los tics empeoren. Los niños y adolescentes que tienen trastornos de conducta, trastornos de oposición, trastornos psicóticos, y/o manía bipolar o estados mixtos (teóricamente asociados

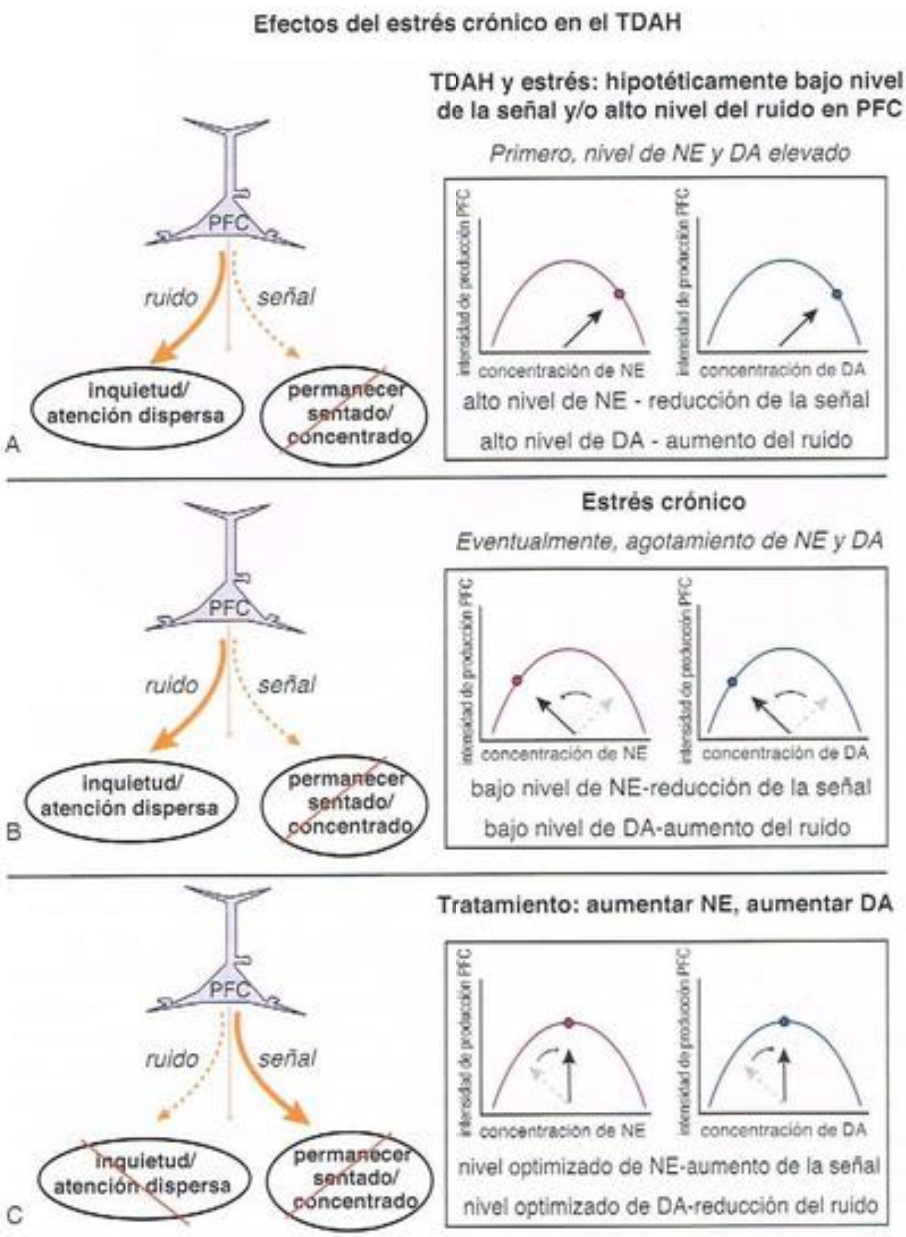



**Figura 12-23. Estrés crónico en TDAH.** Una activación excesiva de NE y DA en el cortex prefrontal (PFC) puede dar lugar a TDAH aumentando el ruido y reduciendo la señal. Primero, el estrés añadido del sufrimiento por el trastorno puede elevar aún más el ruido y reducir la señal (A: concentración elevada de NE y DA dando lugar a reducción de producción). Conforme se establece el estrés crónico, los niveles de NE y DA caen en picado (B: baja concentración de NE y DA también dando lugar a producción reducida), pero sin alivio en términos de producción de señal. Los tratamientos que aumentan las concentraciones de NE y DA podrían normalizar la conducta (C: se reduce el ruido y se aumenta la señal).

con una activación de la DA excesiva: Figura 12-8) comórbidos con TDAH (teóricamente asociado con una activación de la DA deficiente: Figura 12-7) son los pacientes más difíciles para los clínicos que tratan pacientes jóvenes.

Los trastornos que resultan de una activación excesiva de DA sugieren tratamiento con un antipsicótico atípico, sin embargo el TDAH sugiere tratamiento con un estimulante. ¿Pueden combinarse estos dos agentes? De hecho, en casos extremos, los estimulantes pueden combinarse con antipsicóticos atípicos. El fundamento para esta combinación aprovecha el hecho de que los antipsicóticos atípicos liberan simultáneamente DA en el córtex prefrontal al estimular los receptores $D_1$ de esta zona, mientras que en áreas límbicas bloquean los receptores $D_2$. Este mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos se explica extensamente en el Capítulo 5. En pacientes que pueden requerir tratamiento con antipsicóticos atípicos para síntomas psicóticos o maniacos y que tienen un TDAH, es posible reforzar el antipsicótico atípico con cautela con un estimulante, aumentado de ese modo la liberación de DA para actuar en los receptores $D_1$ en el

córtex prefrontal, reduciendo los síntomas del TDAH, mientras que se bloquea la estimulación de DA en áreas límbicas lo suficiente como para impedir el empeoramiento de la manía o de la psicosis. Esta aproximación es controvertida y se deja a expertos para tratar pacientes difíciles que no mejoran adecuadamente con monoterapia.

Para adultos con TDAH y ansiedad, puede ser difícil o incluso contraproducente intentar tratar la ansiedad con SSRIs/SNRIs o benzodiacepinas mientras se administra simultáneamente un estimulante para mejorar el TDAH, lo cual solo puede empeorar la ansiedad. En adultos con TDAH y abuso de sustancias, tiene poco sentido dar estimulantes para tratar el TDAH. En estos casos, potenciar la terapia antidepresiva o ansiolítica con un activador tónico de los sistemas DA y/o NE como un inhibidor de larga duración del NET (inhibidores de la recaptación de norepinefrina, SNRIs), o un agonista $\alpha_{2A}$ adrenérgico en lugar de un estimulante, puede ser un planteamiento efectivo a largo plazo para la ansiedad comórbida, depresión o abuso de sustancias con TDAH. Algunos estudios de los inhibidores NET indican mejoría tanto en los síntomas del TDAH como de la ansiedad, y otros estudios indican mejoría tanto en el TDAH como en el abuso de alcohol. Son necesarios más estudios controlados para comprobar la respuesta del TDAH y patologías comórbidas al tratamiento con inhibidores del NET o agonistas $\alpha_{2A}$ adrenérgicos.

## Metilfenidato

El mecanismo de acción de los estimulantes se muestra en las Figuras 12-24 a 12-31. La administración oral de dosis clínicamente aprobadas del estimulante metilfenidato bloquea los transportadores de NE y DA (NET y DAT) (Figuras 12-25, 12-30, 12-31). Normalmente, la dopamina es liberada (flecha 1 en la Figura 12-25A) y después recogida de vuelta en la neurona dopaminérgica por el DAT (flecha 2 en la Figura 12-25A), y finalmente almacenada en la vesícula sináptica por el VMAT (flecha 3 en la Figura 12-25A). El metilfenidato bloquea el DAT y NET alostéricamente, deteniendo la recaptación de dopamina vía DAT (Figura 12-25B) y norepinefrina vía NET (Figura 12-25C), sin acciones sobre el VMAT (Figuras 12-25B y 12-25C). El metilfenidato bloquea el NET y el DAT de forma muy parecida a la manera en que los antidepresivos los bloquean (ver explicación en el Capítulo 7 y Figura 7-36), concretamente mediante unión al NET y al DAT en sitios distintos a aquellos donde las monoaminas se unen al NET y DAT, es decir, alostéricamente. Así, el metilfenidato detiene las bombas de recaptación de modo que no se transporta nada de metilfenidato a la neurona presináptica (Figuras 12-25B y 12-25C). El metilfenidato es un isómero *d*- y *l*- (Figura 12-24), siendo el *d*-isómero mucho más potente que el *l*-isómero en la unión al NET y al DAT (Figura 12-30). El metilfenidato

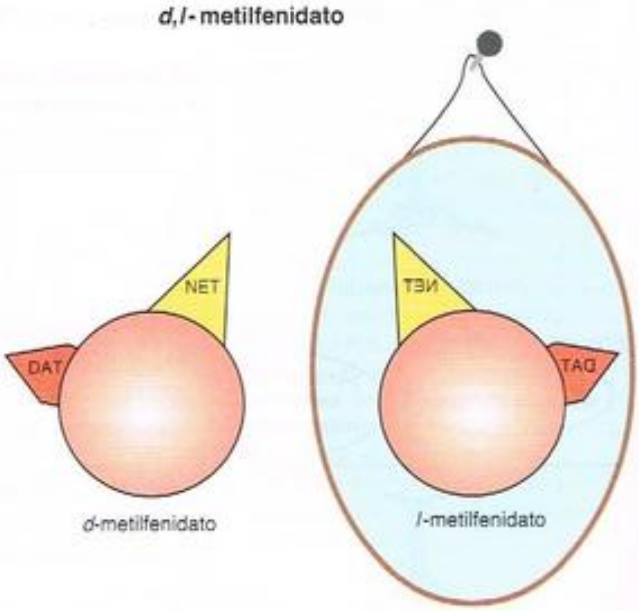



**Figura 12-24. *d,l*-metilfenidato.** La forma racémica de metilfenidato incluye los isómeros *d*- y *l*-. *d,l*-metilfenidato dará lugar a un aumento de la liberación de DA en el *nucleus accumbens* y NE y DA en el córtex prefrontal por el bloqueo de las bombas de recaptación, DAT y NET. Los mismos efectos son causados por el *d*-metilfenidato. El metilfenidato está disponible en muchas formulaciones diferentes, como comprimidos de liberación inmediata normales y masticables, comprimidos nuevos y antiguos de liberación prolongada, nuevas cápsulas de liberación prolongada y soluciones orales, así como en parche transdérmico. La formulación transdérmica podría no solo conferir un menor potencial de abuso sino también reforzar el cumplimiento del tratamiento.

está disponible como el enantiómero único *d*-metilfenidato, en preparaciones de liberación inmediata y de liberación controlada.

## Anfetamina

La administración oral de dosis clínicamente aprobadas del estimulante anfetamina, al igual que del metilfenidato, también bloquea los transportadores de NE y DA (NET y DAT), pero de manera diferente (Figuras 12-26, 12-27, 12-28, 12-30, 12-31). A diferencia del metilfenidato y los antidepresivos, la anfetamina es un inhibidor competitivo y pseudosustrato del NET y DAT (Figura 12-28), teniendo su unión en el mismo sitio que donde las monoaminas se unen al transportador, inhibiendo así la recaptación de NE y DA (Figura 12-28). En las dosis de anfetamina empleadas para el tratamiento del TDAH, las diferencias clínicas en las acciones de anfetamina *versus* metilfenidato pueden ser relativamente pequeñas. Sin embargo, en las altas dosis de anfetamina empleadas por los adictos a los estimulantes, se desencadenan acciones farmacológicas adicionales de anfetamina. Después de la

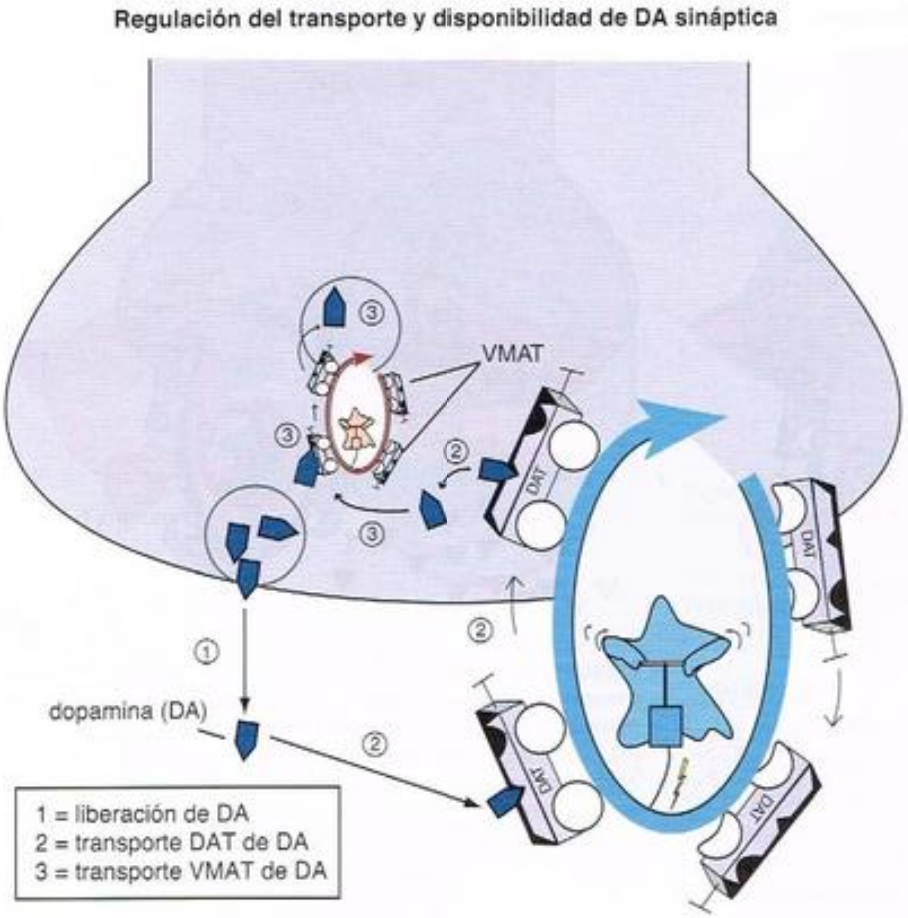



**Figura 12-25A. Regulación del transporte y disponibilidad de DA sináptica.** Para comprender cómo funcionan los estimulantes, es necesario saber cómo se elimina DA de la hendidura sináptica y su almacenamiento. La regulación de DA sináptica depende del correcto funcionamiento de dos transportadores, concretamente del transportador de dopamina (DAT) y del transportador de monoamina vesicular (VMAT). Una vez liberada la DA (1) puede actuar en los receptores postsinápticos o puede ser transportada de vuelta al terminal vía DAT (2). Una vez dentro del terminal, la DA es "encapsulada" en vesículas vía VMAT (3). Estas vesículas rellenas de DA entonces pueden fusionarse con la membrana y dar lugar a más liberación de DA. Esta precisa maquinaria asegura que los niveles de DA nunca alcancen niveles tóxicos en la sinapsis, ni en el terminal DA. Al "envolver" la DA en vesículas la neurona de DA puede garantizar la viabilidad de DA.

inhibición competitiva del DAT (Figura 12-28A) la anfetamina es en realidad transportada de forma pasiva (en "autostop") hasta el terminal DA presináptico, una acción no compartida por el metilfenidato o los antidepresivos (Figura 12-28A). Una vez que alcanza cantidades suficientes, como ocurre con las dosis con fines de abuso, la anfetamina es también un inhibidor competitivo del transportador vesicular (VMAT2) para DA y NE (Figura 12-28B). Una vez que la anfetamina hace autostop para otro trayecto a las vesículas sinápticas, desplaza a la DA que allí se encuentra, provocando una fuerte liberación de DA (Figura 12-28C). Conforme la DA se acumula en el citoplasma de la neurona presináptica, hace que el DAT invierta las direcciones, derramando DA intracelular en la sinapsis y también abriendo canales presinápticos para continuar la liberación de DA, llevando la corriente hasta la sinapsis (Figura 12-28D). Estas acciones farmacológicas de altas dosis de anfetamina no están relacionadas con ninguna acción terapéutica en el TDAH sino con refuerzo, recompensa, euforia y abuso continuado. Las acciones de altas dosis de anfetamina, metanfetamina y cocaína, administradas oralmente en formulaciones de liberación inmediata o intranasalmente, intravenosamente, o fumadas, se exponen con más detalle en el Capítulo 14 sobre abuso de drogas.

La anfetamina tiene un isómero *d*- y otro *l*- (Figuras 12-26, 12-27, 12-30). El *d*-isómero es más potente que el *l*-isómero para la unión a DAT, pero los isómeros *d*- y *l*-anfetamina tienen una potencia más igualada en sus acciones sobre la unión al NET. Así, las preparaciones de *d*-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el DAT que sobre el NET; las sales mixtas *d*- y de *l*-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el NET que la *d*-anfetamina pero en conjunto más acción sobre el DAT que sobre el NET (ver Figura 12-30). Estos mecanismos de acción farmacológica de los estimulantes entran en juego particularmente a dosis terapéuticas más bajas utilizadas para el tratamiento del TDAH. La *d*-anfetamina también viene en una formulación relacionada con el aminoácido lisina (Figura 12-27) que no es absorbida hasta que lentamente pasa a ser *d*-anfetamina activa en el estómago, y también lentamente absorbida.

## Estimulantes de liberación lenta *versus* liberación rápida y el misterioso DAT

Los niveles de ocupación del DAT rápidos y altos por estimulantes pueden causar euforia y dar lugar a abuso, mientras que el inicio lento y grados menores de ocupación del DAT corresponden más bien a acciones antide-

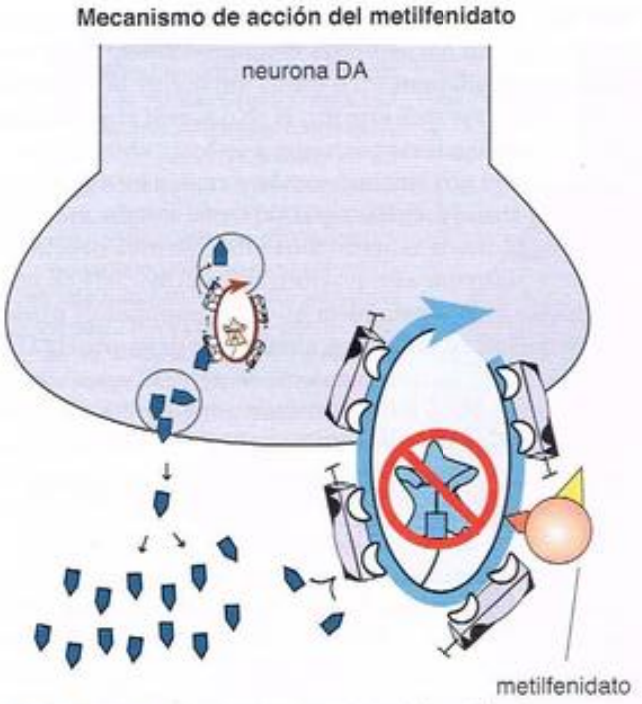



**Figura 12-25B. Mecanismo de acción del metilfenidato: neuronas dopaminérgicas.** El metilfenidato funciona en el DAT de forma similar a como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) funcionan en el transportador de serotonina (SERT), concretamente mediante el bloqueo de la recaptación de DA en la terminal. El metilfenidato básicamente congela el transportador en el tiempo, impidiendo la recaptación de DA y dando así lugar una mayor disponibilidad sináptica de DA. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no entra en el terminal DA vía el transportador.

**Figura 12-25C. Mecanismo de acción del metilfenidato: neuronas noradrenérgicas.** El metilfenidato funciona en el NET de manera similar a sus acciones en el DAT, concretamente mediante el bloqueo de la recaptación de NE en el terminal. El metilfenidato congela el transportador en el tiempo, impidiendo la recaptación de NE y dando así lugar a una mayor disponibilidad sináptica de NE. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no entra en el terminal NE vía el transportador.

presivas y mejora de la atención en TDAH. Por eso decimos que el DAT se muestra como un objetivo misterioso para los fármacos, dando un conjunto de respuestas si la ocupación por un determinado estimulante es rápida, saturante, y de acción breve (concretamente, dando lugar a "subidones", refuerzo, e incluso uso compulsivo) (Figura 12-30) y a un conjunto completamente diferente de respuestas si la ocupación por el mismo estimulante de ese mismo objetivo del DAT aumenta lentamente, con una saturación incompleta y durante un tiempo prolongado (dando lugar a acciones terapéuticas en el TDAH y depresión sin "subidones" o abuso) (Figura 12-31). Así, las consideraciones farmacocinéticas parecen ser tan importantes para las acciones de estimulantes en general, y en el TDAH en particular, como lo son sus mecanismos farmacodinámicos.

Clínicos, padres y pacientes a menudo preguntan si hay diferencia entre el empleo de estimulantes en el tratamiento del TDAH y el abuso de estimulantes en trastornos por uso de sustancias. La diferencia reside menos en el mecanismo de acción, y más en la naturaleza del misterioso DAT, que tiene respuestas clínicas muy diferentes a diferentes rutas de administración y dosis y a cómo de rápido, de fuerte o hasta qué punto es bloqueado el DAT. Cuando se emplean estimulantes para tratar un paciente puede ser preferible obtener un nivel del fármaco que aumente lentamente, de forma constante y en estado continuo (Figura 12-29A). En esas circunstancias el patrón de activación de DA será tónico, regular y no estará a merced de la fluctuación de los niveles de DA. Cierta activación pulsátil está bien, especialmente cuando interviene en el refuerzo del aprendizaje y la saliencia (Figura 12-10). Sin embargo, como se observa en la Figura 12-13, la estimulación de DA sigue una curva en U invertida, de forma que demasiada DA replicaría las acciones de DA en estrés (Figura 12-12) a dosis superior, o el abuso de sustancias con la dosis más alta (Figura 12-29B). Así, una administración pulsátil del fármaco que causa liberación intermitente de DA, en lugar de liberación constante, dará lugar a los efectos placenteros de refuerzo elevado propio de las drogas de abuso.

En los últimos años hemos asistido a una explosión de nuevas actividades de desarrollo de fármacos encaminadas a optimizar las características de administración de estimulantes para el TDAH. No se trata de meros trucos

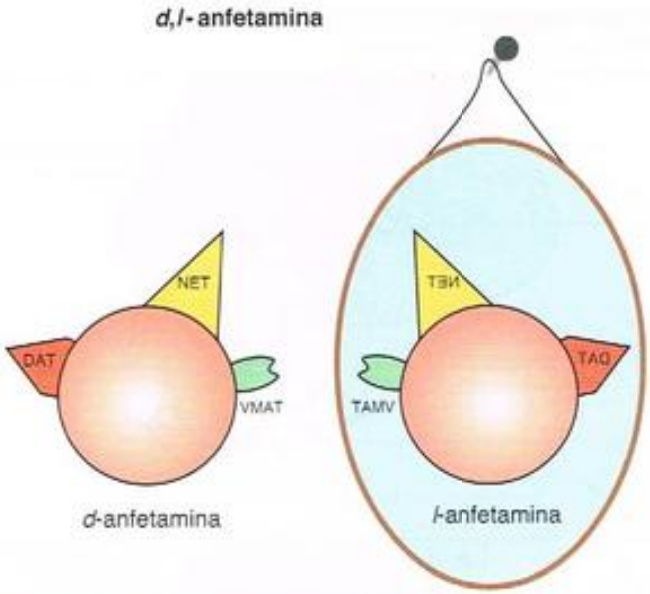



**Figura 12-26. *d,l*-anfetamina.** *d,l*-anfetamina incluye enantiómeros *d*- y *l*-. Igual que la *d*-anfetamina, la *d,l*-anfetamina es un inhibidor competitivo del DAT, NET y VMAT. Hay, sin embargo, diferencias sutiles. Por ejemplo, el *d*-isómero es más potente para unión al DAT y los isómeros *d*- y *l*- son equipotentes para unión al NET. Esto se traduce en las siguientes acciones de estos compuestos: la *d*-anfetamina tendrá relativamente más acción sobre el DAT que sobre el NET, mientras que las sales mixtas de *d*- y *l*-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el NET que el *d*-isómero, pero en conjunto más acción sobre el DAT que el NET. Estas pequeñas diferencias son especialmente apreciables con las dosis más bajas de *d*-anfetamina y *d,l*anfetamina y en algunos pacientes concretos. Hay varias formulaciones de *d,l*-anfetamina aprobadas para el tratamiento del TDAH en niños y adultos.

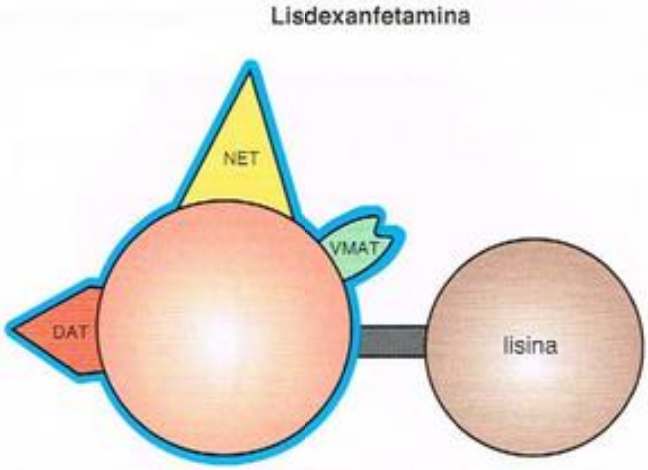



**Figura 12-27. Lisdexanfetamina.** La lisdexanfetamina es el profármaco de *d*-anfetamina, relacionado con el aminoácido lisina. Solo es centralmente activo como *d*-anfetamina una vez adherido en el estómago como los compuestos activos *d*-anfetamina más L-lisina libre.

de extensión de patentes, ni de meras características de conveniencia, aunque ciertamente es una ventaja para un niño no tener que tomar una segunda dosis de un estimulante en medio de su jornada escolar. Más importante aún, los estimulantes de "dosis lentas", mostrados en la Figura 12-30, optimizan el caudal, la cantidad y el tiempo que el estimulante ocupa el NET y el DAT para uso terapéutico en el TDAH. La optimización para el TDAH significa ocupar bastante el NET en el córtex prefrontal con un inicio lo suficientemente lento y con una duración de acción suficientemente prolongada para reforzar la señalización NE tónica vía receptores $\alpha_{2A}$ y para aumentar la señalización DA tónica vía receptores $D_1$, pero ocupando lo suficientemente poco del DAT en el *nucleus accumbens* como para no aumentar la señalización fásica vía receptores $D_2$ (Figura 12-30). Parece que los pacientes con TDAH tienen una mejora terapéutica con estimulantes gracias a cómo de rápido, cuánto y durante cuánto esos estimulantes ocupan el NET y el DAT. Cuando se logra hacer esto de manera ideal con un inicio lento, niveles de fármaco sólidos pero subsaturados y duración de acción prolongada antes de descender y eliminarse, el paciente logra una mejora de los síntomas de TDAH, horas de alivio y no euforia (Figura 12-30). La administración tónica de estimulantes amplifica el aumento tónico deseado en la acción de la DA y NE para la mejora del TDAH durante varias horas. Por otro lado, la Figura 12-31 muestra cómo no tratar TDAH con estimulantes: concretamente con altas dosis frecuentes y administración pulsátil de estimulantes de acción breve, lo que se aproxima mucho a la mejor forma de uso de estos agentes para euforia y refuerzo con amplificación de señales fásicas de NE y DA (Figura 12-31).

## Tratamiento noradrenérgico del TDAH

### Atomoxetina

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, o NRI selectivo. A veces también se los llama inhibidores NET; los NRI selectivos tienen propiedades antidepresivas bien conocidas (Capítulo 7). En términos de su mecanismo terapéutico en el TDAH, dado que el córtex prefrontal no tiene altas concentraciones de DAT, la DA está inactivada en esta parte del cerebro por el NET. Así, la inhibición del NET aumenta la DA y NE en el córtex prefrontal (Figuras 12-32 y 12-33; y Capítulo 7, Figura 7-34). No obstante, ya que solo hay unas cuantas neuronas NE y NETs en el *nucleus accumbens*, inhibir el NET no conduce a un aumento ni de NE ni de DA allí (Figura 12-32). Por esta razón, en pacientes con TDAH con activación deficiente y señales de NE y DA débiles en el córtex prefrontal, un NRI selectivo como la atomoxetina aumenta la NE y la DA en el córtex prefrontal, aumentando la señalización tónica de ambos, pero no

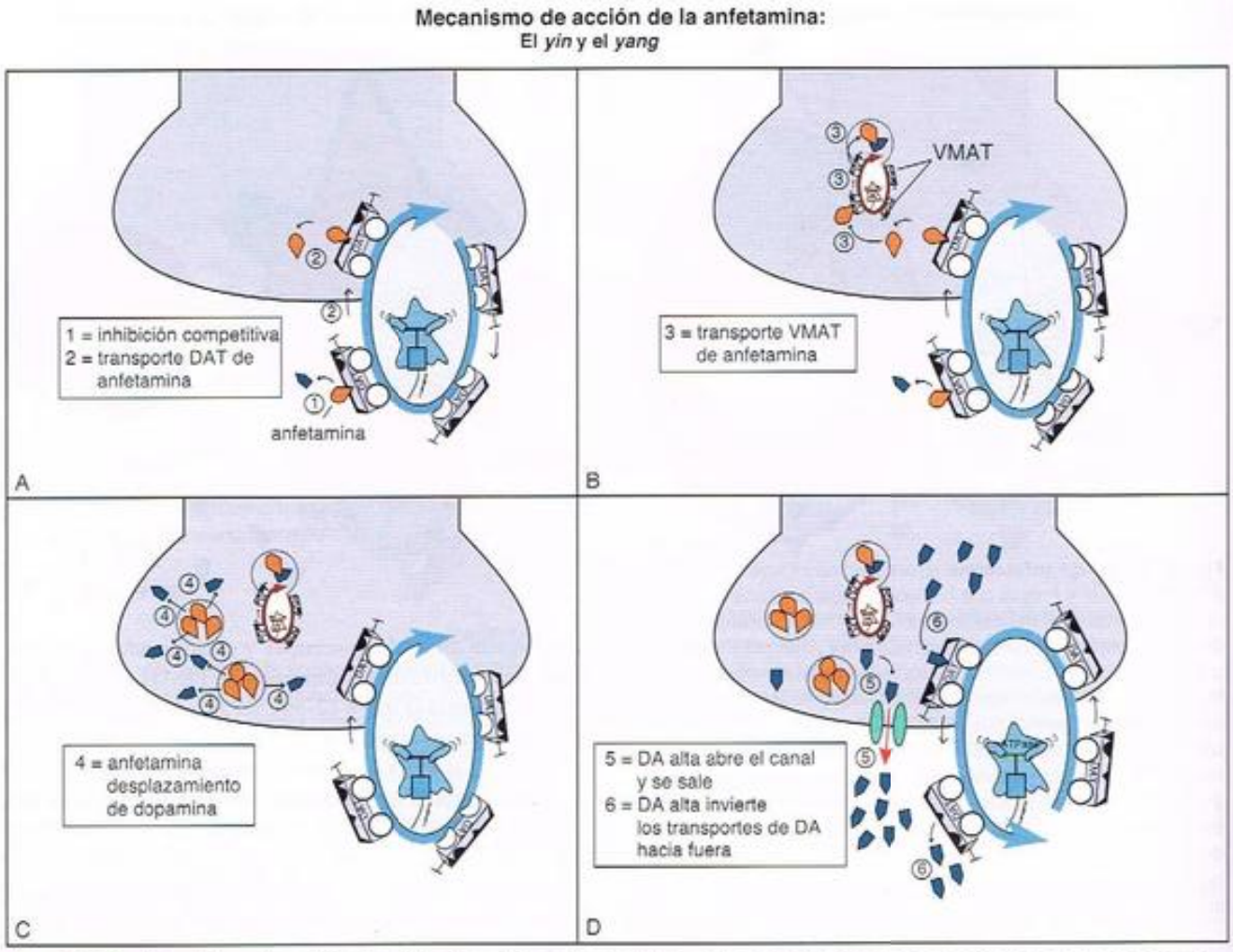



**Figura 12-28. Mecanismo de acción de anfetamina: el *yin* y el *yang*.** El *yin* –administración terapéutica y controlada del fármaco causa aumentos tónicos; el *yang*– dosis abusivas y administración pulsátil del fármaco causa aumentos fásicos. Aquí se muestra la anfetamina actuando como inhibidor competitivo en el DAT, compitiendo así con DA (1), o NE en el NET (no mostrado). Esta es una diferencia de las acciones del metilfenidato en el DAT y el NET, que no son competitivas. Además, dado que la anfetamina también es un inhibidor competitivo del IVMAT (una propiedad que no tiene el metilfenidato) en realidad es llevada al terminal DA vía DAT (2), donde puede también ser envasada en vesículas (3). A niveles altos, la anfetamina dará lugar al desplazamiento de DA desde las vesículas a la terminal (4). Además, una vez que se alcanza un umbral crítico de DA, la DA es expedida desde el terminal por medio de dos mecanismos: la apertura de canales para permitir una entrada masiva de DA en la sinapsis (5) y la inversión del DAT (6). Esta rápida liberación de DA dará lugar al efecto eufórico experimentado tras la toma de anfetamina.

incrementa la NE ni la DA en el *nucleus accumbens*. Por tanto, la atomoxetina no tiene potencial de abuso.

La atomoxetina es el único agente de este tipo aprobado para su uso en el TDAH, pero otros agentes tienen acciones SNRI, incluyendo el antidepresivo SNRI aprobado, reboxetina (fuera de los Estados Unidos) (Figura 12-48), y los diferentes IRSN, que no solo tienen acción NRI sino también propiedades de inhibición de la recaptación de serotonina (Figura 7-30 a 7-34).

El bupropion es un NRI débil y también un inhibidor DAT débil, conocido como inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina (de la Figura 12-45 a la 12-47). La Figura 12-34 compara las acciones del bupropion y de la atomoxetina (también explicado en el Capítulo 7: Figuras 7-35 a 7-37). Varios antidepresivos tricíclicos, tales como la desipramina y la nortriptilina, tienen acciones NRI notables. Todos estos agentes con propiedades INR han sido utilizados en el tratamiento del TDAH con éxito variable, pero solo la atomoxetina se ha investigado bien y se ha aprobado para este uso en niños y adultos.

La acción hipotética de la atomoxetina en pacientes con TDAH con estrés y comorbilidad relacionados presumiblemente con una liberación excesiva y fásica de NE y DA se muestra conceptualmente comparando los estados no tratados en la Figura 12-12 con los cambios que teóri-

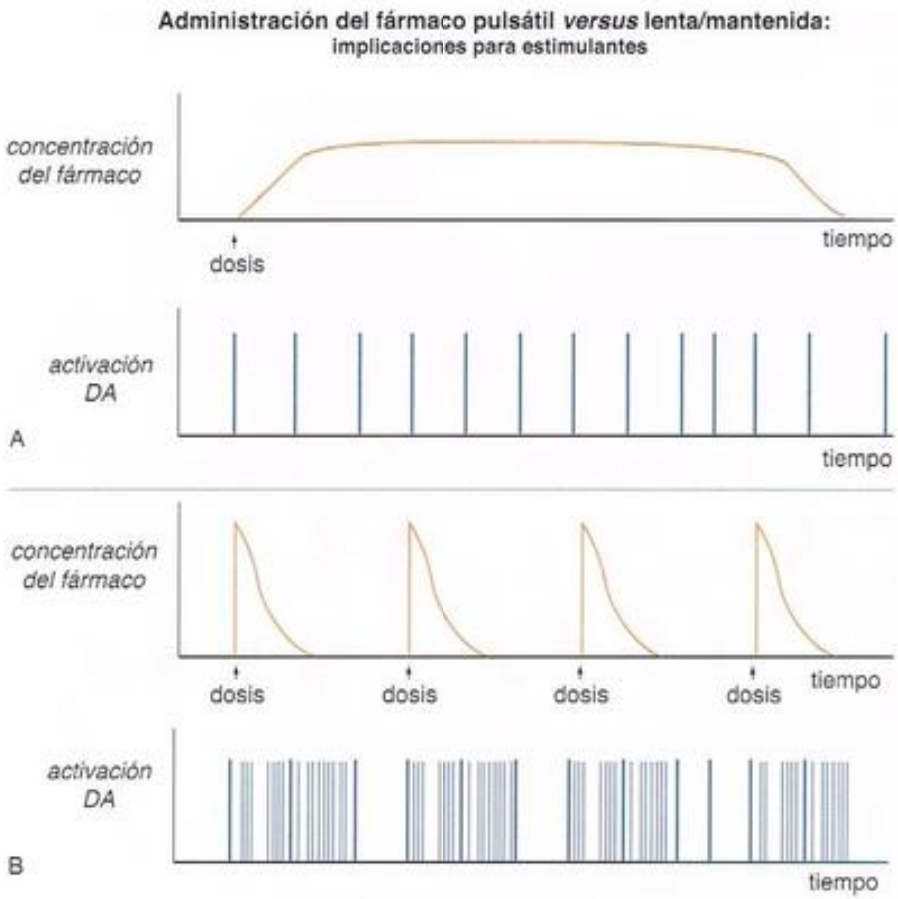



**Figura 12-29. Administración del fármaco pulsátil *versus* lenta/mantenida.** La diferencia entre estimulantes como tratamientos y estimulantes como drogas de abuso reside menos en su mecanismo de acción que en la vía de administración y la dosis y, por tanto, en cómo de rápido y cómo de completo sea el bloqueo del DAT. Cuando se usan estimulantes para tratar a un paciente puede ser preferible obtener un nivel de fármaco con un aumento lento, constante y estable (A). En esas circunstancias el patrón de activación de DA será tónico, regular y no a merced de niveles fluctuantes de dopamina. Mientras que cierta activación pulsátil puede ser beneficiosa, especialmente cuando interviene en el refuerzo del aprendizaje y la saliencia, una dosis superior de DA replicará las acciones de DA en estrés y el abuso de drogas en las dosis más altas (B). A diferencia de una administración constante de DA, la administración pulsátil de DA puede dar lugar a los efectos tan placenteros de refuerzo propios de las drogas de abuso y uso compulsivo y adicción.

camente se producen tras tratamientos crónicos con atomoxetina en la Figura 12-33. Es decir, el TDAH unido a trastornos que se asocian con estrés crónico y comorbilidades es causado teóricamente por circuitos NE y DA sobreactivados en el córtex prefrontal, provocando un exceso de actividad fásica NE y DA (Figura 12-12). Cuando hay un comienzo lento, de larga duración y una inhibición NET perpetua en el córtex prefrontal debido a la atomoxetina, esto teóricamente restituye la señalización tónica de $D_1$ postsináptica y $\alpha_{2A}$ adrenérgica, disminuye las acciones fásicas NE y DA, y desensibiliza los receptores postsinápticos NE y DA. Las posibles consecuencias de esto son una reducción de la sobreactivación crónica del eje HHS, revirtiendo de ese modo potencialmente la atrofia cerebral debida al estrés e incluso induciendo una neurogénesis que podría proteger al cerebro. Estos cambios bioquímicos y moleculares podrían asociarse con la reducción de síntomas de TDAH, disminución de recaídas, y descenso de ansiedad, depresión y abuso de alcohol. A diferencia del uso de los estimulantes, donde las acciones terapéuticas están en función de niveles farmacológicos plasmáticos y ocupaciones momentáneas de NET/DAT, las acciones de los NRI de larga duración dan 24 horas de alivio sintomático de la misma manera que los SSRI y los SNRI lo dan para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Estas posibilidades están ya indicadas por las primeras investigaciones clínicas de este mecanismo de acción NRI selectiva en el TDAH, pero es necesario más trabajo para establecer con certeza los efectos a largo plazo de la acción de los SNRI, las diferencias en resultados (si las hay) comparadas con la acción de estimulantes de larga duración, y el mejor perfil de paciente para elegir para el mecanismo SNRI. Los SNRI generalmente tienen menor alcance de efectos para reducir los síntomas de TDAH que los estimulantes en ensayos a corto plazo, especialmente en pacientes sin comorbilidad. No obstante, los NRI no son necesariamente inferiores en pacientes con TDAH que no han sido tratados previamente con estimulantes o en pacientes con TDAH que han sido tratados a largo plazo (más de 8-12 semanas). Los NRI pueden, en realidad, ser preferibles a los estimulantes en pacientes con comorbilidades complejas.

### Agonistas $\alpha_{2A}$ adrenérgicos

Los receptores noradrenérgicos se explican en el Capítulo 6 y se ilustran de la Figura 6-27 a 6-30. Hay numerosos subtipos de receptores α-adrenérgicos, desde los autorreceptores presinápticos, generalmente de los subtipos alfa $\alpha_{2A}$ (Figuras 6-27, 6-28, 6-29), hasta los subtipos postsinápticos $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$, $\alpha_{2c}$ y $\alpha_1$ (Figura 6-27). Los receptores $\alpha_{2A}$ están ampliamente distribuidos por el SNC, con ele-

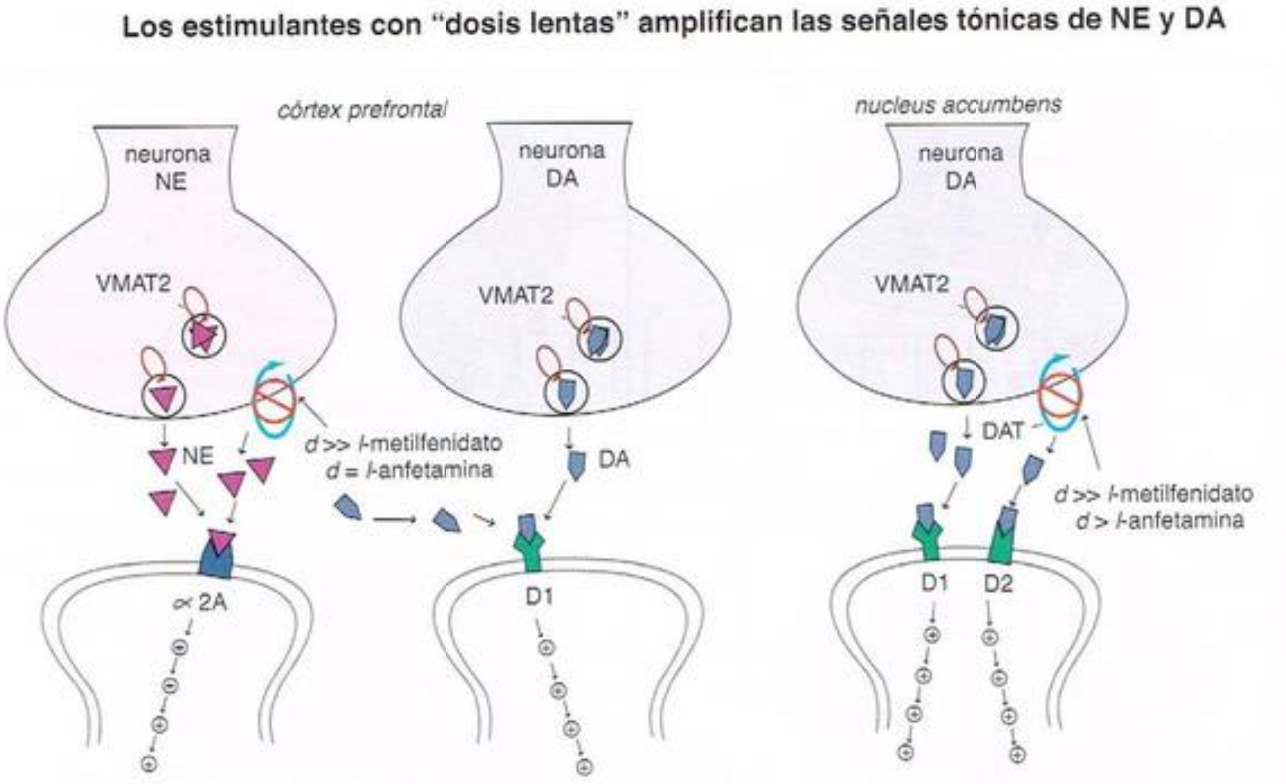



**Figura 12-30. Las dosis lentas de estimulantes amplifican las señales tónicas de norepinefrina y dopamina.** Hipotéticamente, el potencial de abuso de una sustancia depende de cómo afecte a la vía DA. En otras palabras, las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los estimulantes afectan a sus perfiles terapéuticos y de abuso. Los estimulantes orales de liberación prolongada y también el metilfenidato transdérmico y el nuevo profármaco *d*-anfetamina, pueden amplificar las señales tónicas de NE y DA, que se presuponen son bajas en el TDAH. Hacen esto bloqueando el transportador de norepinefrina (NET) en el córtex prefrontal y el transportador de dopamina (DAT) en el *nucleus accumbens*. Más específicamente, los isómeros d de metilfenidato y anfetamina son más potentes que los isómeros l para el DAT, mientras que el *d*-metilfenidato es más potente que el *l*-metilfenidato para el NET y ambos *d*- y *l*- anfetamina son iguales de potentes para el NET. Los estimulantes "a bajas" dosis ocupan el NET en el cortex prefrontal con un inicio suficientemente lento y con una duración suficiente para aumentar la señalización tónica de NE y DA vía receptores $\alpha_{2A}$ y $D_1$, respectivamente, pero no ocupan el DAT lo suficientemente rápido o prolongadamente en el *nucleus accumbens* para aumentar la señalización fásica vía receptores $D_2$. Esto último sugiere, en principio, un reducido potencial de abuso.

vados niveles en el cortex y en el *locus coeruleus*. Se piensa que estos receptores son los principales mediadores de los efectos de NE en el córtex prefrontal regulando los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad en el TDAH. Los receptores $\alpha_{2B}$ están en concentraciones elevadas en el tálamo y podrían ser importantes para mediar las acciones sedantes de NE, mientras que los receptores $\alpha_{2C}$ son más abundantes en el estriado. Los receptores $\alpha_1$ generalmente tienen acciones opuestas a los receptores $\alpha_2$, con los mecanismos $\alpha_2$ predominando cuando la liberación de NE es baja o moderada (es decir, para la atención normal), pero con los mecanismos $\alpha_1$ predominando en las sinapsis NE cuando la liberación de NE es elevada (por ej., asociada con estrés y comorbilidad) y contribuyendo a una deficiencia cognitiva. Por tanto, los SNRI primero incrementarán la actividad en los receptores $\alpha_{2A}$ postsinápticos para mejorar el rendimiento cognitivo, pero a dosis elevadas pueden inundar la sinapsis con demasiada NE y provocar sedación, deficiencia cognitiva o ambas. Los pacientes con estas respuestas a SNRI pueden beneficiarse disminuyendo la dosis.

Los receptores $\alpha_2$-adrenérgicos están presentes en altas concentraciones en el córtex prefrontal, pero solo en bajas concentraciones en el *nucleus accumbens*. Hay dos agonistas de acción directa para los receptores $\alpha_2$ empleados para tratar el TDAH, la guanfacina (Figura 12-35) y el clonidina (Figura 12-36). La guanfacina es relativa-

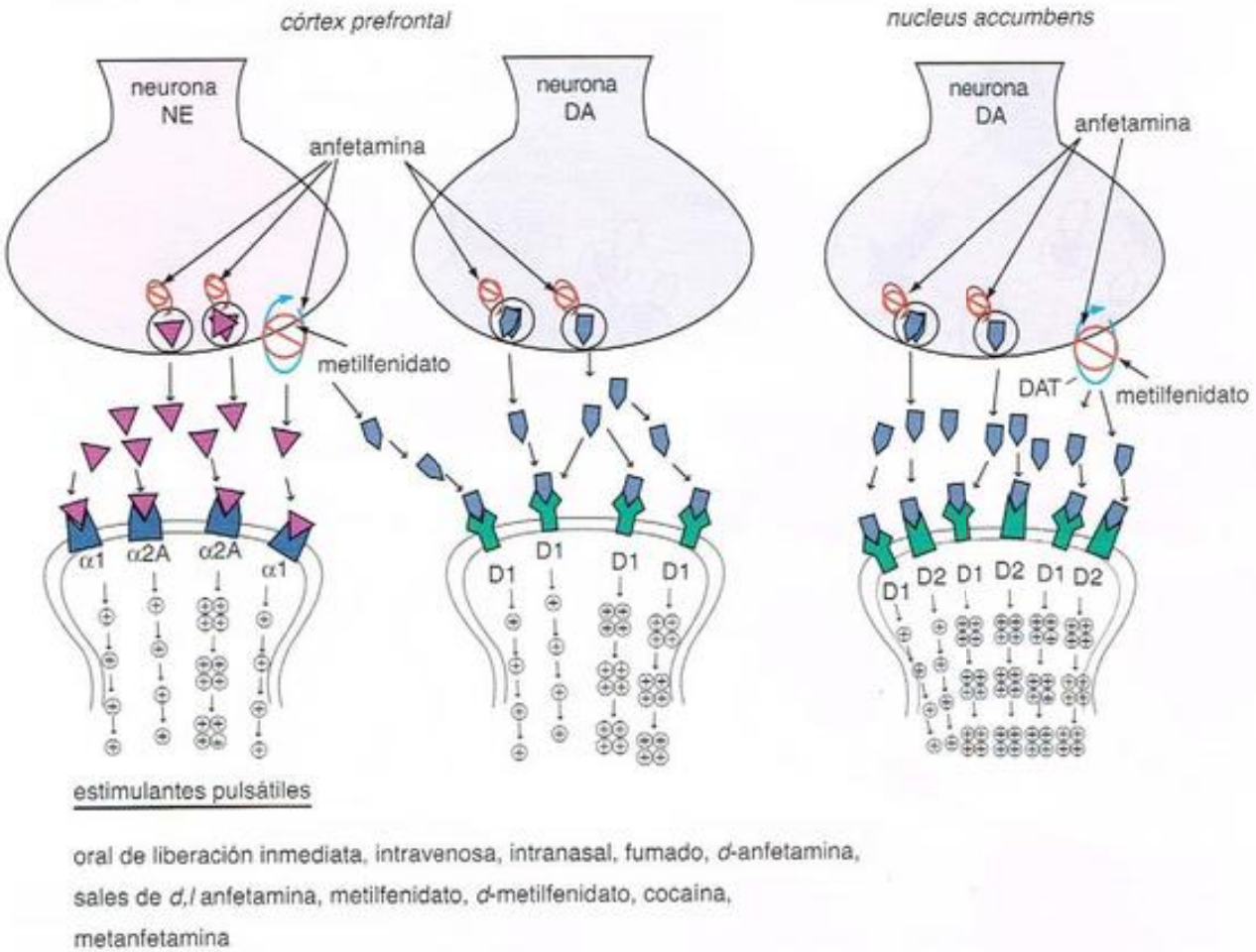



**Figura 12-31. Los estimulantes pulsátiles amplifican las señales tónicas y fásicas de norepinefrina y dopamina.** Los estimulantes orales de liberación inmediata –de forma similar a los estimulantes por vía intravenosa, fumados, o esnifados (que son considerados estimulantes pulsátiles)– dan lugar a un rápido aumento de los niveles de NE y DA. La amplificación rápida de la activación neuronal fásica de DA y NE está relacionada con euforia y abuso. Mientras que el metilfenidato y la anfetamina tienen mecanismos de acción ligeramente distintos, ambas medicaciones pueden dar lugar a un liberación masiva de DA. Este aumento de la liberación de DA puede también contribuir al abuso potencial de estimulantes de liberación inmediata, debido al aumento de señal fásica así como tónica de DA.

mente más selectiva para receptores $\alpha_{2A}$ (Figura 12-35). Recientemente, la guanfacina ha sido formulada en un producto de liberación controlada, guanfacina ER, que permite su administración una vez al día y menores efectos secundarios por pico de dosis que la guanfacina de liberación inmediata. Solo la versión de liberación controlada de guanfacina está aprobada para el tratamiento del TDAH.

La clonidina es un agonista relativamente no selectivo de los receptores $\alpha_2$, con acciones sobre receptores $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$ y $\alpha_{2C}$ (Figura 12-36). Además, la clonidina tiene acciones en receptores de la imidazolina, lo que podría ser responsable de algunas de las acciones sedativas e hipotensivas de la clonidina (Figura 12-37). Aunque las acciones de la clonidina en los receptores $\alpha_{2A}$ presentan potencial para el tratamiento del TDAH, sus acciones en otros receptores podrían aumentar sus efectos secundarios. La clonidina está aprobada para el tratamiento de la hipertensión, pero no del TDAH, trastorno conductual, trastorno de oposición desafiante, o síndrome de Tourette, para los que se suele emplear "fuera de ficha".

Por el contrario, la guanfacina es un agonista $\alpha_{2A}$ adrenérgico más selectivo (15-60 más para receptores $\alpha_{2A}$ que para $\alpha_{2B}$ o $\alpha_{2C}$). Además, la guanfacina es 10 veces más débil que la clonidina en su acción sedativa y poder hipotensivo, aunque 25 veces más potente para reforzar la función cortical prefrontal. Así, se puede decir que

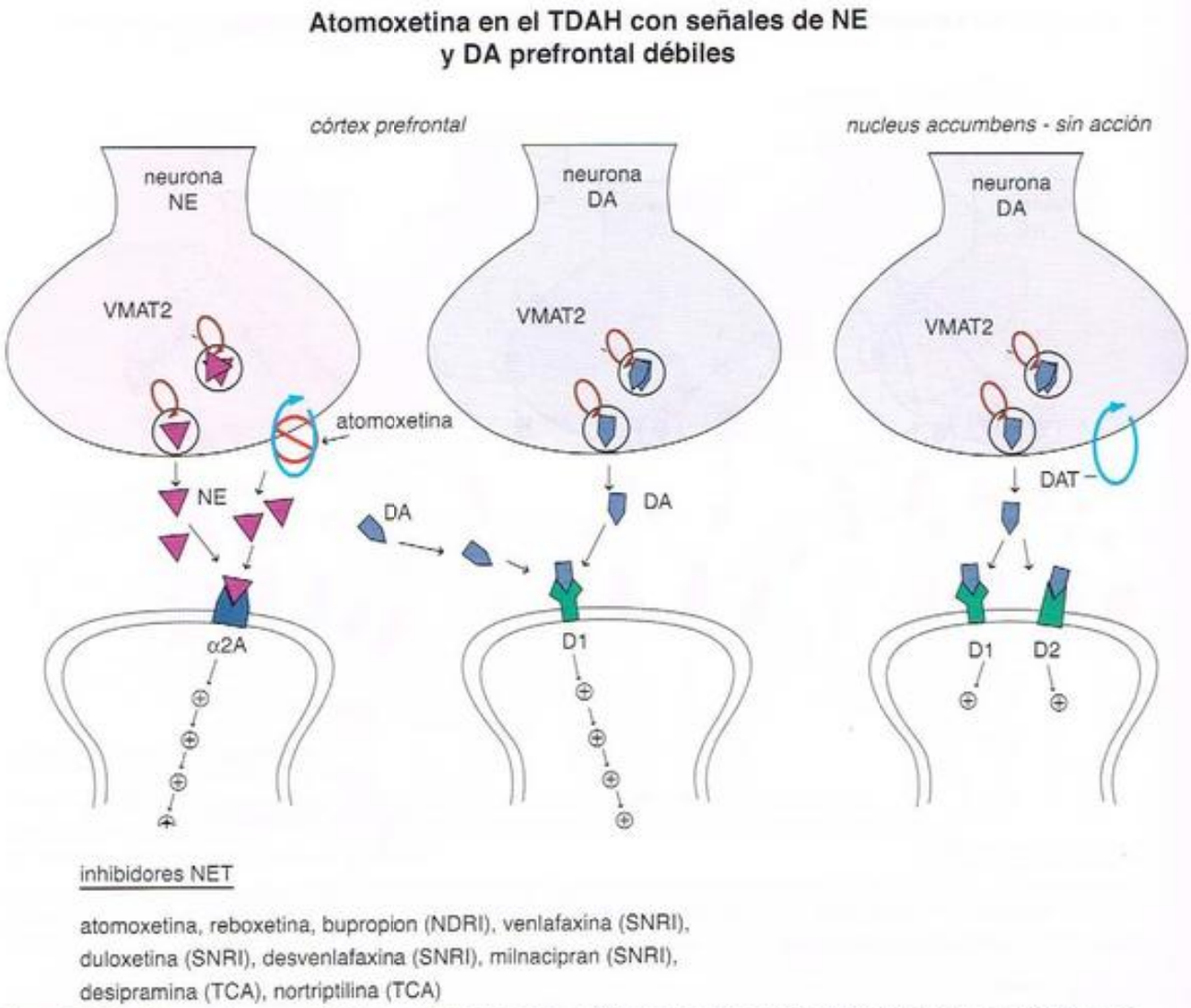



**Figura 12-32. Atomoxetina en el TDAH con señales de norepinefrina y dopamina prefrontales débiles.** Se ha sugerido que la atomoxetina puede tener efectos terapéuticos en el TDAH sin potencial de abuso. Como bloqueador de la recaptación de norepinefrina, la atomoxetina causa aumento de los niveles de NE y DA en el córtex prefrontal, donde la inactivación de estos dos neurotransmisores se debe ampliamente al NET (a la izquierda). Al mismo tiempo, la relativa falta de NETs en el *nucleus accumbens* evita que la atomoxetina aumente los niveles de NE o DA en el área cerebral, reduciendo así el riesgo de abuso (a la derecha). Así, tal como se muestra en la Figura 12-22, aumentando los niveles de NE y DA hasta sus niveles óptimos en el córtex prefrontal (parte superior de la curva en U invertida), la atomoxetina podría aumentar la atención y disminuir la hiperactividad en pacientes con TDAH.

la guanfacina presenta eficacia terapéutica con un reducido perfil de efectos secundarios en comparación con la clonidina. Los beneficios terapéuticos de la guanfacina están relacionados con los efectos directos del fármaco sobre los receptores postsinápticos en el PFC, que dan lugar al refuerzo de *inputs* de red y a mejoras conductuales, como se observa en las Figuras 12-38 y 12-39.

¿Quiénes son los mejores candidatos para monoterapia con guanfacina ER? En teoría, los síntomas del TDAH podrían estar causados en algunos pacientes por niveles bajos de NE en el córtex prefrontal, sin deficiencias adicionales en la neurotransmisión DA (Figura 12-38). Esto podría dar lugar a señales mezcladas que se pierden en el ruido de fondo, lo que, conductualmente, se traduce en hiperactividad, impulsividad e inatención (Figura 12-38A). En este caso, el tratamiento con un agonista $\alpha_{2A}$ selectivo daría lugar a un aumento de señal vía estimulación directa de receptores postsinápticos y esto se traduciría en que el paciente sería capaz de concentrarse, permanecer sentado y comportarse adecuadamente (Figura 12-38B). Actualmente, no hay forma de identificar a estos pacientes de forma precoz, aparte de la realización de un ensayo empírico de guanfacina ER.

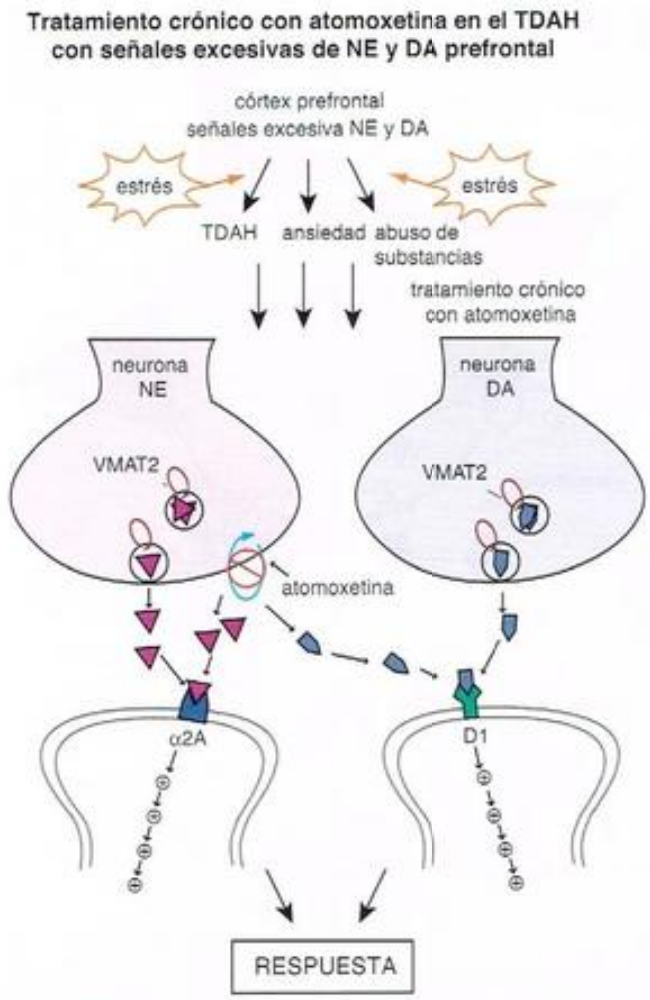



**Figura 12-33. Tratamiento crónico con atomoxetina en el TDAH.** El estrés combinado con señalización excesiva de NE y DA puede dar lugar a TDAH, ansiedad, o abuso de sustancias. Una forma de reducir la excesiva estimulación puede consistir en desensibilizar los receptores postsinápticos de DA y NE y así permitir que las neuronas vuelvan a una activación tónica normal con el tiempo. Mediante el bloqueo del NET, la atomoxetina tiene la capacidad de hacerlo. La ramificación más visible de ese tratamiento sería una reducción de la ansiedad, reducción del consumo excesivo de alcohol, y una reducción en recaídas de abuso de sustancias.

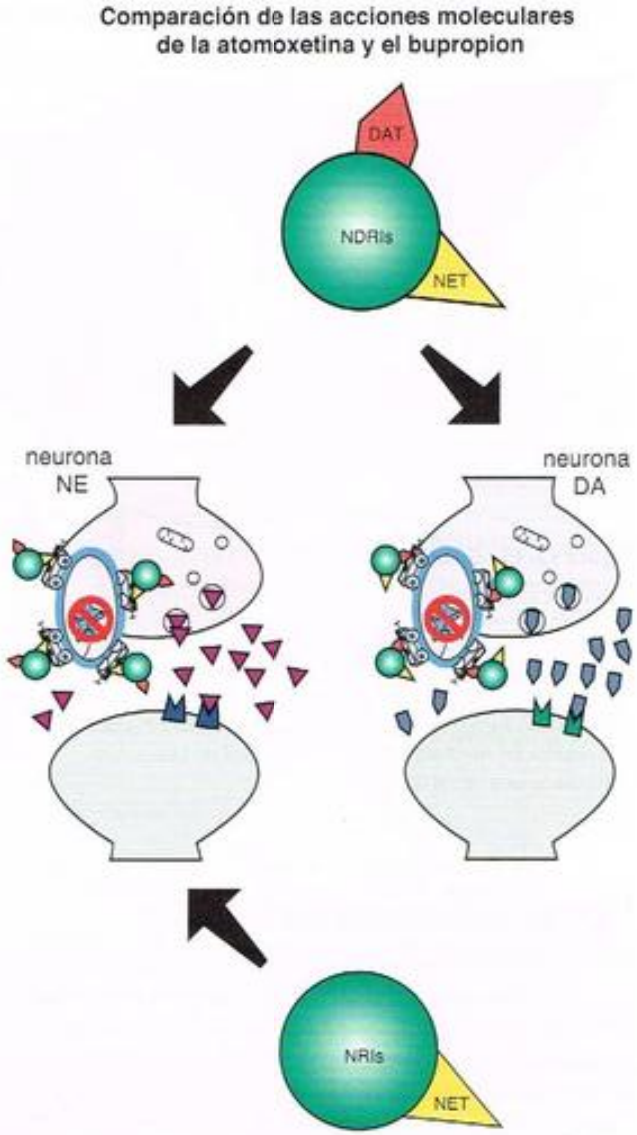



**Figura 12-34. Comparación de las acciones moleculares de la atomoxetina y el bupropion.** La tomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina o NRI, mientras que el bupropion es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina o NDRI. Ambos agentes tienen propiedades farmacológicas en común y ambos fármacos pueden tener efectos terapéuticos en el tratamiento del TDAH.

Los pacientes con TDAH y síntomas de oposición pueden ser discutidores, desobedientes, agresivos, y presentar episodios de rabietas (Figuras 12-8 y 12-39). Estas conductas están hipotéticamente relacionadas con niveles muy bajos de NE y bajos niveles de DA en el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM), dando así lugar a una señal muy reducida y a un mayor ruido (Figura 12-39A). Mientras que el tratamiento con un estimulante mejorará la situación reduciendo el ruido, este no resolverá las fuertes deficiencias NE (Figura 12-39B), mejorando solo parcialmente la conducta. Un estimulante reforzado con un agonista $\alpha_{2A}$ (Figura 12-39C) hipotéticamente solucionará el problema al optimizar los niveles de NE, reforzando así la señal, en presencia de una producción de DA ya optimizada. Conductualmente, esto puede hacer que el paciente coopere y se comporte adecuadamente. La guanfacina ER ha sido aprobada como agente de refuerzo para pacientes con respuesta inadecuada a estimulantes, y podría ser especialmente útil en pacientes con síntomas de oposición.

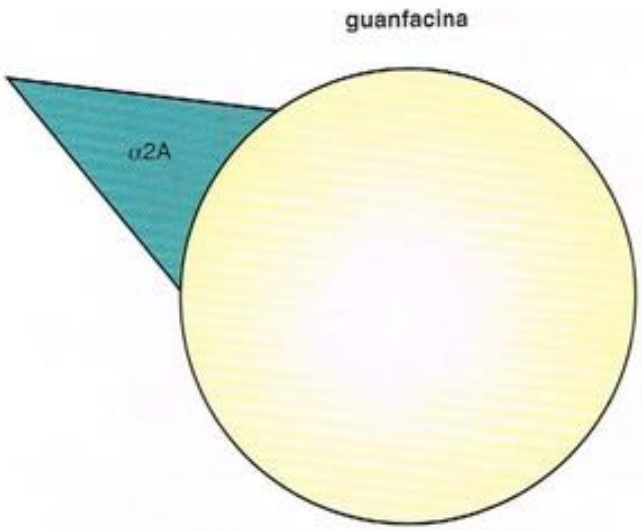



**Figura 12-35. Guanfacina.** La guanfacina es mucho más selectiva de los receptores $\alpha_{2A}$ que la clonidina y también presenta eficacia terapéutica con un reducido perfil de efectos secundarios en comparación con la clonidina. Los beneficios terapéuticos de la guanfacina están relacionados con su refuerzo del funcionamiento cortical prefrontal, que da lugar a mejoras conductuales. La tolerabilidad y conveniencia también son reforzadas mediante la formulación oral de liberación controlada una vez al día.

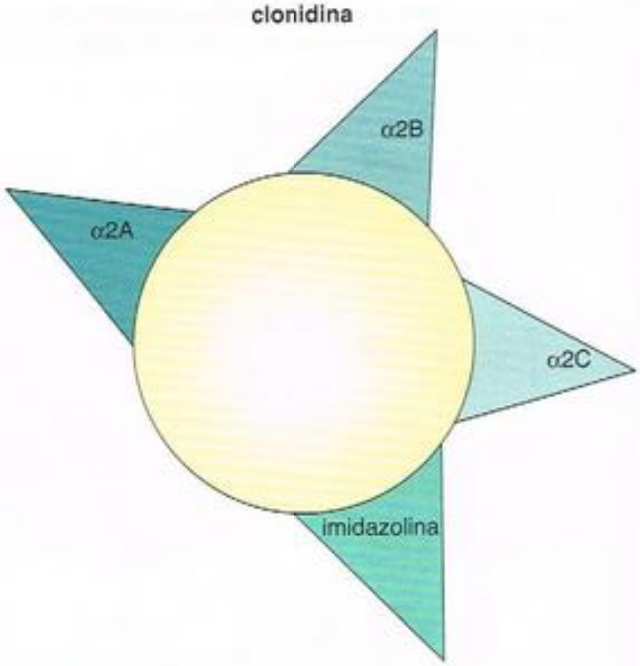



**Figura 12-36. Clonidina.** El agonista $\alpha_2$-adrenérgico no selectivo clonidina se une a receptores $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$ y $\alpha_{2C}$. Además, la clonidina también se une a receptores de imidazolina, lo que contribuye a sus efectos sedantes e hipotensivos. La clonidina está aprobada para el tratamiento de la hipertensión, pero se suele emplear "fuera de ficha" para el tratamiento del TDAH, trastorno conductual, trastorno de oposición desafiante y síndrome de Tourette.

## Futuros tratamientos para el TDAH

Hay varios nuevos mecanismos sobre los que se trabaja para los síntomas del TDAH que también son objetivo para síntomas cognitivos en otros trastornos, incluyendo la esquizofrenia y demencia de Alzheimer. El refuerzo de las acciones de la histamina en el córtex prefrontal mediante el bloqueo de su autorreceptor presináptico H3 se trata en el Capítulo 11 y queda ilustrado en la Figura 11-11. Varios **antagonistas $H_3$** están siendo probados para reforzar la función cognitiva en el TDAH.

La estimulación de la función de acetilcolina en el córtex prefrontal es otra estrategia procognitiva. Los agonistas muscarínicos tienden a ser mal tolerados, pero hay varias estrategias emergentes para estimular los receptores colinérgicos nicotínicos. Se están probando varios **agonistas del receptor $\alpha_7$-nicotínico** (por ej., EVP-6124, TC5619, DMXB-A/GTS21, MEM3454, R4996/MEM63908, AZD0328, ABT560, JN403, RG3487), algunos con prometedores resultados clínicos iniciales en el TDAH. Las investigaciones actuales tratan el posible desarrollo de tolerancia a los agonistas totales sin acciones alostéricas, eficacia insuficiente en agonistas parciales, y cómo tratar a fumadores que ya estimulan sus receptores nicotínicos. Un agente multifuncional es RG3487, que es tanto agonista parcial $\alpha_7$-nicotínico y como **antagonista $5HT_3$**, este último explicado en el Capítulo 7 e ilustrado en la Figura 7-46 como mecanismo para aumentar la acetilcolina en el córtex. La vortioxetina, un nuevo antidepresivo multifuncional con acciones de antagonista $5HT_3$, inhibición del SERT y otras múltiples acciones farmacológico, explicado en el Capítulo 7 e ilustrado en la Figura 7-89, también aumenta los niveles de acetilcolina en modelos experimentales y tiene un teórico interés como agente procognitivo no solo en depresión sino también en otros trastornos como el TDAH. Los agonistas de otro receptor nicotínico, el **receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$**, se explican en el Capítulo 14 sobre abuso de sustancias y están siendo probados también para potenciales acciones precognitivas (por ej., vareniclina, ABT560, también un agonista $\alpha_4\beta_2$).

Otros mecanismos procognitivos en fase inicial de ensayos en el TDAH y otros trastornos son las **AMPA-quinas**, que estimulan la neurotransmisión de glutamato en los receptores AMPA (por ej.,CX1739, CS717, LY451395), **antagonistas $5HT_6$** (por ej., PRX03140, PRX07034, SAM-315, SAM-531, SB742457, SYN114, SYN120) e **inhibidores** de fosfodiesterasa 4 ($PDE_4$) (por ej., HT0712).

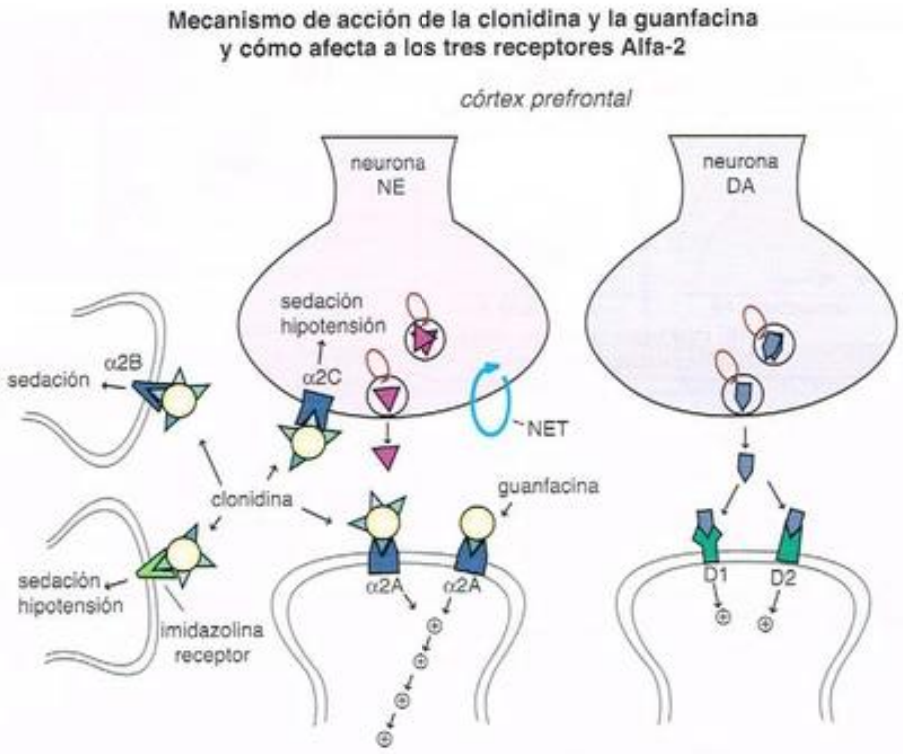



**Figura 12-37. Mecanismo de acción de la clonidina y la guanfacina.** Los receptores $\alpha_2$-adrenérgico están presentes en altas concentraciones en el córtex prefrontal (PFC), pero solo en bajas concentraciones en el *nucleus accumbens*. Los receptores $\alpha_2$ tienen tres presentaciones: $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$ y $\alpha_{2C}$. El subtipo más prevalente en el córtex prefrontal es el receptor $\alpha_{2A}$ y aparentemente media los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad del TDAH regulando el PFC. Los receptores $\alpha_{2B}$ están principalmente localizados en el tálamo y están relacionados con efectos sedantes. Los receptores $\alpha_{2C}$ se sitúan en el *locus coeruleus*, siendo escasos en el PFC. Aparte de estar relacionados con efectos hipotensivos, también tienen acciones sedantes. En la TDAH, la clonidina y la guanfacina –al estimular los receptores postsinápticos– pueden aumentar la señalización de NE hasta niveles normales. La falta de acción en los receptores postsináptico de DA es paralela a su falta de potencial de abuso.

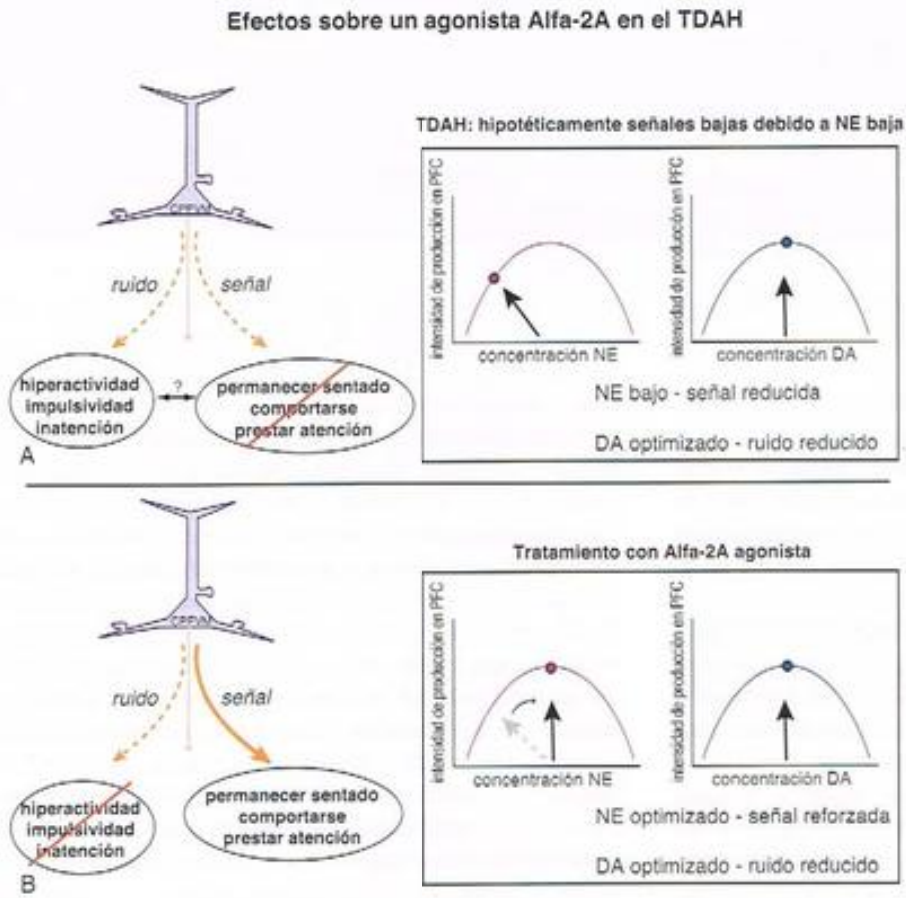



**Figura 12-38. Efectos de un agonista $\alpha_{2A}$ en el TDAH.** Los síntomas de TDAH podrían hipotéticamente ser debidos a bajos niveles de NE en el PFC, sin deficiencias adicionales en la neurotransmisión de DA. El resultado de señales mezcladas podría manifestarse como hiperactividad, impulsividad e inatención (A). El tratamiento con un agonista $\alpha_{2A}$ selectivo (B) daría lugar a una señal aumentada vía estimulación directa de receptores postsinápticos, resultando en mayor capacidad de permanecer sentado y concentrado.

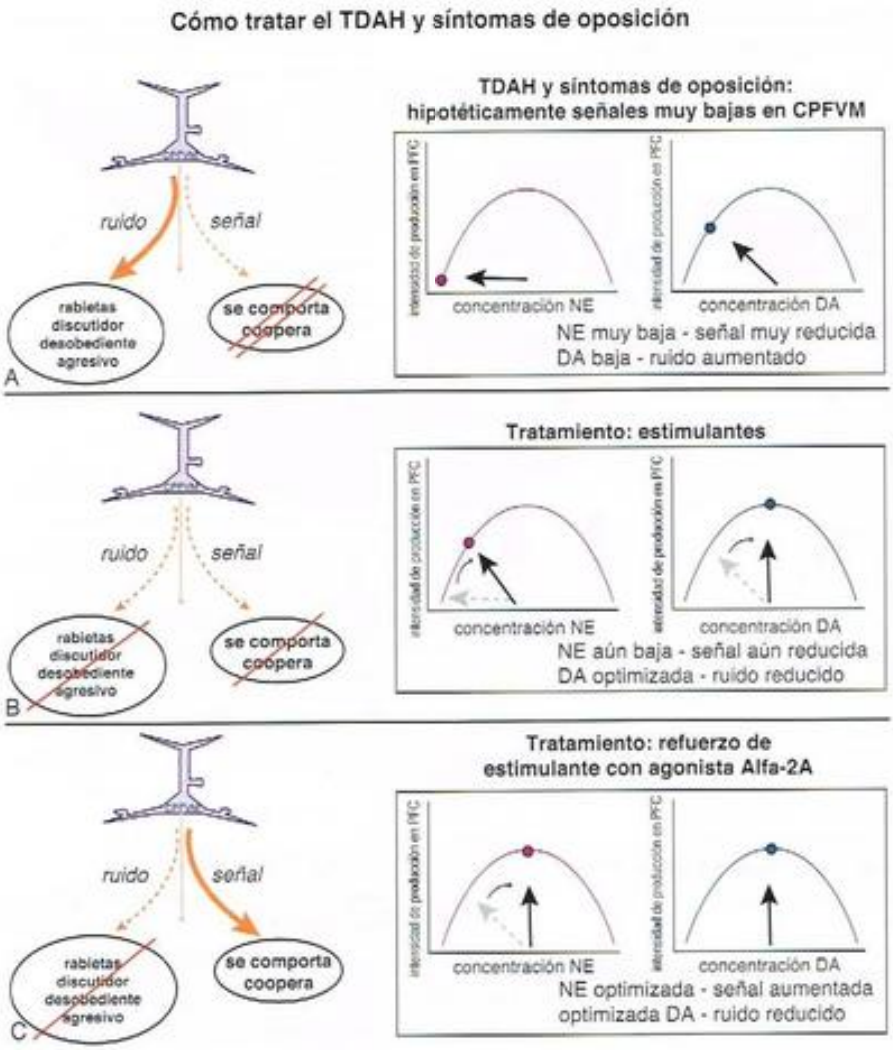



**Figura 12-39. Cómo tratar el TDAH y síntomas de oposición.** Los pacientes con TDAH suelen ser discutidores, desobedientes y agresivos y presentan síntomas de oposición. Estas conductas podrían ser teóricamente debidas a bajos niveles de DA y niveles muy bajos de NE en el CPFVM en algunos pacientes, dando así lugar a una señal muy reducida y aumento del ruido (A). Mientras que el tratamiento con un estimulante puede reducir el ruido, no resolverá las fuertes deficiencias de NE (B) y, por tanto, solo mejorará parcialmente la conducta. El refuerzo de un estimulante con un agonista $\alpha_{2A}$ (C) podría optimizar los niveles de NE, reforzando la señal, en presencia de una producción ya optimizada de DA.

## Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tiene síntomas nucleares de inatención, impulsividad e hiperactividad relacionados teóricamente con circuitos neuronales disfuncionales específicos en el córtex prefrontal. El TDAH puede también ser conceptualizado como un trastorno de desregulación de norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en el córtex prefrontal, incluyendo algunos pacientes con NE y DA deficiente y otros con NE y DA excesiva. Los tratamientos teóricamente devuelven a los pacientes a estados normales de procesamiento de la información en los circuitos cerebrales prefrontales. Existen diferencias importantes entre niños y adultos con TDAH, y las consideraciones especiales para adultos, tales como tratar las comorbilidades y emplear no estimulantes, están recibiendo una atención creciente en psicofarmacología. Los mecanismos de acción, tanto farmacodinámicos como farmacocinéticos, de los tratamientos estimulantes para el TDAH quedan explicados en detalle. El objetivo es amplificar las acciones noradrenérgicas y dopaminérgicas tónicas y no las fásicas en el TDAH, controlando la tasa de liberación de los estimulantes, el grado de ocupación de los transportadores y la duración de la ocupación de los transportadores por los estimulantes. Se discute el teórico mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina como la atomoxetina y sus posibles ventajas en adultos con estrés crónico y comorbilidades asociadas. También quedan presentadas las acciones de un nuevo agonista $\alpha_{2A}$ adrenérgico, la guanfacina ER.

Capítulo

# 13 Demencia y su tratamiento


Causas, patología y características clínicas de la demencia 503
Enfermedad de Alzheimer: placas β-amiloides y ovillos neurofibrilares 505
La hipótesis de la cascada amiloide 505
ApoE y riesgo de enfermedad de Alzheimer 509
**Tres fases de la enfermedad de Alzheimer** 510
Primera fase de la enfermedad de Alzheimer: preclínica (amiloidosis asintomática) 511
Segunda fase de la enfermedad de Alzheimer: deficiencia cognitiva leve (MCI) (fase sintomática, predemencia de amiloidosis más algún grado de neurodegeneración) 515
Tercera y última fase de la enfermedad de Alzheimer: demencia (amiloidosis con neurodegeneración más declive cognitivo) 519
**Actuación sobre los amiloides como futuro tratamiento de modificación de la enfermedad en Alzheimer** 520
Vacunas e inmunoterapia 521
Inhibidores de la γ-secretasa 521
Inhibidores de la β-secretasa 522
Actuación sobre la acetilcolina como tratamiento sintomático actual de la enfermedad de Alzheimer 522
Acetilcolina y la base farmacológica de tratamientos con colinesterasa para la demencia 522
Hipótesis de la deficiencia colinérgica de la amnesia en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias 524
Inhibidores de la colinesterasa 525
**Actuación sobre el glutamato** 527
**Tratamientos para los síntomas psiquiátricos y conductuales en la demencia** 531
**Otros objetivos propuestos para la demencia** 533
**Resumen** 536


Este capítulo ofrece una breve presentación de las diversas causas de las demencias y sus patologías, incluyendo los criterios de diagnóstico más recientes y la integración emergente de biomarcadores en la práctica clínica para la enfermedad de Alzheimer. La descripción clínica completa y los criterios formales para el diagnóstico de los numerosos trastornos conocidos como demencias deberían obtenerse mediante la consulta de los textos de referencia habituales. El presente texto se centra en la relación existente entre los distintos mecanismos patogénicos, circuitos cerebrales y neurotransmisores y los diferentes síntomas característicos de la demencia, especialmente aquellos presentes en la enfermedad de Alzheimer. El objetivo de este capítulo es poner en conocimiento del lector los aspectos clínicos y biológicos de la demencia y los tratamientos aprobados en la actualidad, así como las numerosas alternativas terapéuticas en desarrollo. Se presta especial atención a las bases biológicas de los síntomas de demencia y de su alivio mediante agentes psicofarmacológicos, así como a los mecanismos de acción de los fármacos que tratan dichos síntomas. Para una descripción detallada de las dosis indicadas, efectos adversos, interacciones farmacológicas y otros aspectos relevantes en la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica, el lector deberá consultar los manuales farmacológicos estándar (como la *Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guía del Prescriptor*).

## Causas, patología y características clínicas de la demencia

La demencia se caracteriza por una alteración de la memoria (amnesia) asociada a déficit de otras funciones como el lenguaje (afasia), la capacidad motora (apraxia), el reconocimiento de estímulos (agnosia) o la función ejecutiva, como la memoria de trabajo o la resolución de problemas. También puede haber cambios en la personalidad, a

**Tabla 13-1** Características patogénicas de las demencias degenerativas más importantes

| Trastorno | Patogenia |
|---|---|
| Enfermedad de Alzheimer | Amiloidopatía/taupatía |
| Demencia por cuerpos de Lewy<br>Demencia en enfermedad de Parkinson<br>Atrofia multisistémica | Alfasinucleinopatía |
| Demencia frontotemporal<br>Parálisis supranuclear progresiva<br>Degeneración corticobasilar | Taupatía |
| Enfermedad de Huntington<br>Ataxia espinocerebelosa | Repetición de trinucleótidos |
| Enfermedad de Wilson (cobre)<br>Hallervorden-Spatz (hierro) | Tóxica/metabólica |
| Leucodistrofia metacromática | Leucodistrofia |
| Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<br>Variantes de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiforme bovina)<br>Enfermedad de Gerstmann-Straussler Sheinker<br>Insomnio fatal familiar (demencia talámica) | Demencias relacionadas con priones |

**Tabla 13-2** No todas las alteraciones de la memoria corresponden a una enfermedad de Alzheimer: características clínicas de algunas demencias degenerativas

| Demencia | Características clínicas |
|---|---|
| Enfermedad de Alzheimer | Pérdida de memoria<br>Afasia<br>Apraxia<br>Agnosia |
| Demencia por cuerpos de Lewy | Pérdida de memoria<br>Atención fluctuante<br>Signos extrapiramidales<br>Psicosis (alucinaciones) |
| Demencia frontotemporal | Pérdida de memoria<br>Trastornos del discurso/lenguaje<br>Desinhibición<br>Hiperoralidad |
| Enfermedad de Huntington | Pérdida de memoria<br>Disfunción ejecutiva<br>Corea |
| Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob | Pérdida de memoria<br>Ataxia<br>Mioclonías<br>Alteraciones del lenguaje |

veces incluso antes de que el deterioro de la memoria haya comenzado. Existen muchas causas de demencia (Tablas 13-1 a 13-3). Los mecanismos patogénicos asociados con las demencias más importantes se enumeran en la Tabla 13-1. El conocimiento de los mecanismos patogénicos no implica que exista un tratamiento disponible, ya que a menudo no es posible traducir la información disponible, acerca de la disfunción cerebral existente en cada caso, a tratamientos farmacológicos específicos. El mayor avance se está produciendo probablemente en el área de la patología amiloide, donde los nuevos tratamientos intentan interferir el metabolismo del amiloide en la enfermedad de Alzheimer, como se expondrá más adelante en este capítulo.

El mero hecho de que un paciente presente alteraciones de la memoria no significa que presente una enfermedad de Alzheimer (Tabla 13-2). La demencia de tipo Alzheimer es quizá la más común y mejor conocida, pero son con frecuencia los otros síntomas asociados a la pérdida de memoria los que ayudan a alcanzar el diagnóstico clínico (Tabla 13-2). Para complicar aún más las cosas, muchos pacientes manifiestan demencias de origen mixto, particularmente enfermedad de Alzheimer más demencia por cuerpos de Lewy, o Alzheimer más demencias vasculares (Figura 13-1).

**Demencia mixta: solapamiento de Alzheimer con otras demencias**

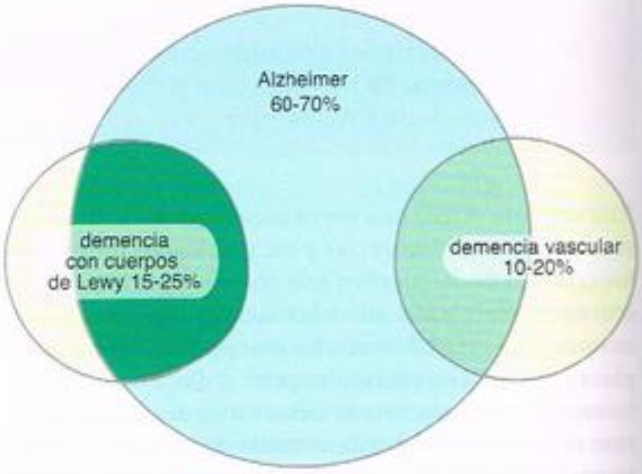



**Figura 13-1. Demencia mixta.** Hay varios tipos de demencias; se distinguen por el proceso patogénico subyacente que las provoca. De ellas, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente. Es posible tener más de un tipo de demencia al mismo tiempo, y de hecho muchos pacientes tienen tanto enfermedad de Alzheimer como demencia por cuerpos de Lewy o demencia vascular.

En tales casos el diagnóstico clínico se complica y el diagnóstico definitivo en muchas ocasiones tiene que esperar a los estudios *post mortem*. El diagnóstico definitivo de la mayoría de las demencias es realmente patológico y no clínico.

**Tabla 13-3** Demencias no degenerativas

| | |
|---|---|
| Vascular | Demencia multiinfarto<br>Demencia por infarto único estratégico<br>Enfermedad de vasos sanguíneos pequeños<br>Hipoperfusión en áreas limítrofes |
| Infecciosa | Demencia VIH<br>Neurosífilis<br>Enfermedad de Whipple<br>Leucoencefalopatía multifocal progresiva<br>Tuberculosis<br>Hongos/protozoos<br>Sarcoidosis |
| Desmielinizante | Esclerosis múltiple |
| Endocrina | Hipotiroidismo<br>Síndrome de Cushing<br>Insuficiencia suprarrenal<br>Hipoparatiroidismo<br>Hiperparatiroidismo |
| Daño cerebral | Postanóxica<br>Postencefalítica<br>Hematoma subdural crónico |
| Deficiencias de vitaminas | $B_{12}$, $B_1$, folato, niacina |
| Vasculitis | Lupus eritematoso<br>Enfermedad de Sjögren |
| Tóxicos | Enfermedades por acúmulo de metales pesados (arsénico, mercurio, plomo)<br>Toxinas industriales/ambientales (fertilizantes, pesticidas)<br>Medicamentos<br>Alcoholismo crónico/abuso de sustancias<br>Síndrome de Wernicke-Korsakoff<br>Enfermedad de Marchiafava-Bignami |
| Fallo orgánico | Encefalopatía hepática<br>Encefalopatía urémica<br>Insuficiencia pulmonar |
| Otras causas | Pseudodemencia depresiva<br>Hidrocefalia normotensiva<br>Estatus epiléptico no convulsivo<br>Porfiria aguda intermitente |

Una amplia variedad de demencias son consideradas no degenerativas y se enumeran en la Tabla 13-3. La mayoría de ellas son tratables si se descubre la causa subyacente que las provoca, pero otras no. Se precisa una extensa evaluación clínica y de pruebas de laboratorio que debe descartar estas causas antes de concluir que un caso de demencia es debido a la enfermedad de Alzheimer.

## Enfermedad de Alzheimer: placas β-amiloides y ovillos neurofibrilares

Sin la introducción de tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad, los casos de enfermedad de Alzheimer se incrementarán exponencialmente con toda probabilidad a lo largo del mundo, calculándose que en los próximos 40 años se cuadruplicará el número de pacientes, afectando a 1 de cada 85 personas en el mundo: unos 100 millones de personas en 2050. Afortunadamente, se están realizando grandes progresos en la comprensión de las causas de la enfermedad de Alzheimer y se están diseñando nuevos tratamientos que interfieren en los procesos patogénicos conocidos en la actualidad con el objetivo de detenerlos, parar la progresión de la enfermedad y revertirla potencialmente antes de que se produzca una pérdida irreversible de neuronas. Para entender la enfermedad de Alzheimer, es necesario comprender cómo se desarrollan en el cerebro los dos elementos distintivos de este trastorno, las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares.

## La hipótesis de la cascada amiloide

La principal teoría actual acerca de las bases biológicas de la enfermedad de Alzheimer se centra en la formación de placas de amiloide que resultan tóxicas y que están originadas por un procesamiento anormal de los péptidos de amiloide procedentes de la proteína precursora de amiloide (PPA) en formas tóxicas de péptidos Abeta (Aβ) (Figuras 13-2 a 13-9). ¿Por qué se produce Aβ en primer lugar? Aunque esto no está del todo claro, los péptidos Aβ no tóxicos tienen propiedades antioxidantes, pueden quelar iones metálicos, regulan el transporte de colesterol y pueden intervenir en la reparación de los vasos sanguíneos, como sellante en lugares de daño o fuga, posiblemente protegiendo de daño cerebral agudo. Desde el punto de vista teórico, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno en el que se forman péptidos Aβ, dando lugar a un depósito de amiloide que acaba destruyendo neuronas en todo el cerebro; se podría decir que de forma similar a como el depósito de colesterol causa arteriosclerosis.

De esta manera, la enfermedad de Alzheimer puede ser esencialmente un problema de exceso de formación de péptidos Aβ o un defecto en su eliminación. Otro hallazgo es que las neuronas de algunos pacientes destinados a desarrollar la enfermedad de Alzheimer tienen defectos en los genes que codifican la PPA o en las enzimas que escinden este precursor en péptidos más pequeños. La PPA es una proteína transmembrana con el termi-

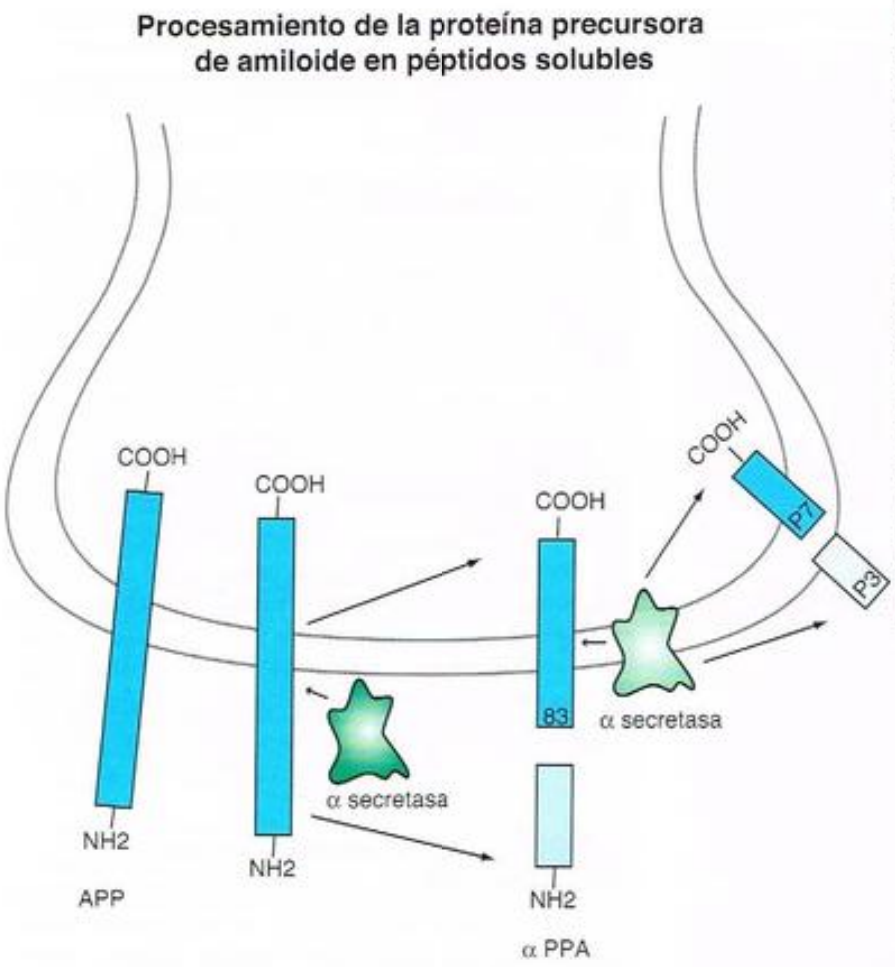



**Figura 13-2. Procesamiento de la proteína precursora de amiloide en péptidos solubles.** La forma en la que se procesa la proteína precursora de amiloide (PPA) puede ser determinante en si una persona desarrolla la enfermedad de Alzheimer o no. En esta figura se ilustra una vía metabólica no tóxica para procesar la PPA. La PPA es una proteína transmembrana con el terminal C dentro de la neurona y el terminal N en el exterior de la misma. La enzima α-secretasa corta la PPA cerca de donde esta sobresale de la membrana y forma dos péptidos: α-PPA, que es soluble, y un péptido de 83 aminoácidos que permanece en el interior de la membrana. Una segunda enzima, γ-secretasa, escinde el péptido transmembrana en dos péptidos más pequeños, p7 y p3, que no tienen capacidad "amiloidogénica" y, por tanto, no son tóxicos para la neurona.

nal C en el interior de la neurona y el terminal N fuera de la misma. Una de las maneras de metabolizar la PPA es mediante la acción de la enzima α-secretasa, lo que no produce péptidos tóxicos para la neurona (Figura 13-2). La α-secretasa corta la PPA justo por donde esta sobresale de la membrana, formando dos péptidos: un fragmento soluble conocido como α-PPA y otro péptido, de 83 aminoácidos, que queda inmerso en la membrana hasta su eliminación final en el interior de la membrana de la neurona por la acción de una segunda enzima, gamma-secretasa (Figura 13-2). Dicha enzima, a su vez, da lugar a dos pequeños péptidos, p7 y p3, que en principio no son "amiloidogénicos" y, por tanto, no son tóxicos (Figura 13-2).

La otra manera de metabolizar la PPA puede producir péptidos tóxicos que forman placas de amiloide (es decir, péptidos "amiloidogénicos"). En este caso, una enzima diferente, β-secretasa, corta la PPA por encima del área por donde la PPA sobresale de la membrana, formando dos péptidos: un fragmento soluble conocido como β-PPA y un péptido, de 91 aminoácidos, que queda incrustado en la membrana hasta que es dividido dentro de la misma por la γ-secretasa (Figura 13-3). Esto libera péptidos Aβ de 40, 42 o 43 aminoácidos, que son "amiloidogénicos", especialmente el péptido Aβ42 (Figura 13-3).

En la enfermedad de Alzheimer pueden existir alteraciones genéticas que den lugar a una PPA anormal que, cuando es procesada por la segunda vía metabólica que incluye la acción de la β-secretasa, provoque la formación de péptidos más pequeños que son especialmente tóxicos. En los individuos que no desarrollan la enfermedad de Alzheimer se forman péptidos que no son muy tóxicos o tienen mecanismos de eliminación de los mismos muy eficientes que los previenen de la acción neurotóxica. La hipótesis de la cascada de amiloide de la enfermedad de Alzheimer comienza teóricamente, por tanto, con una PPA genéticamente anormal que es procesada en péptidos más pequeños, en péptidos que son tóxicos o amiloidogénicos. Se cree que esto desencadena en última instancia una cascada bioquímica letal que resulta en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Figuras 13-3 hasta 13-8).

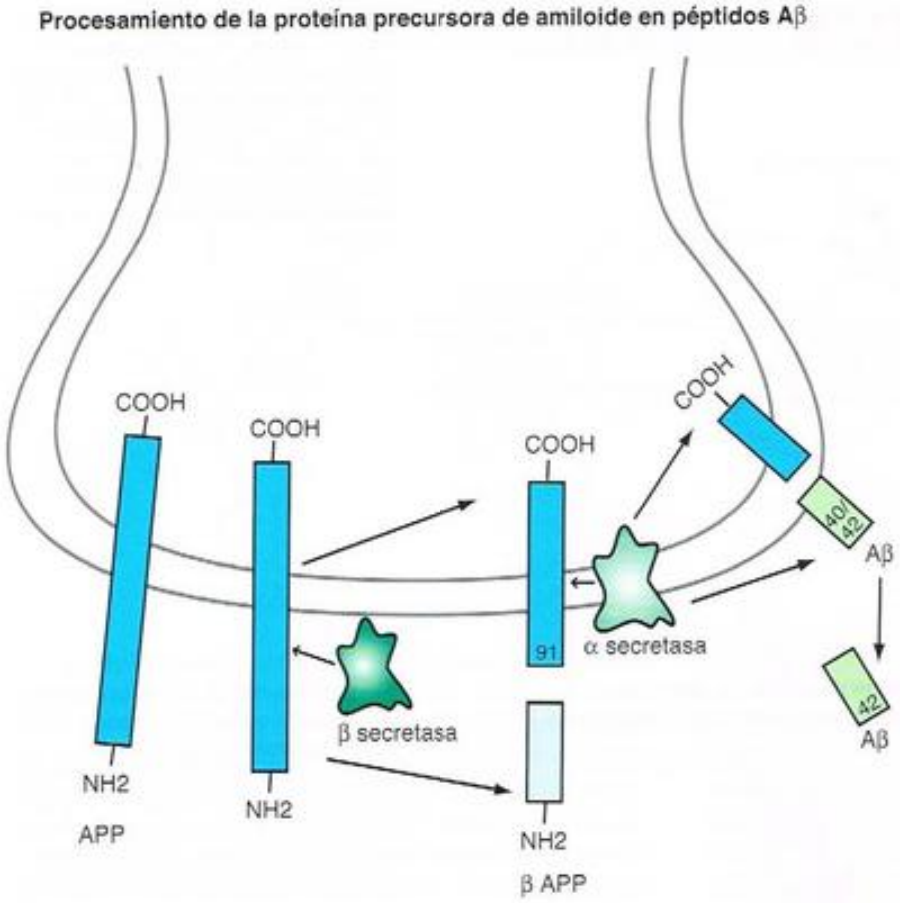



**Figura 13-3. Procesamiento de la proteína precursora de amiloide en péptidos Aβ.** La forma en la que la proteína precursora de amiloide (PPA) es procesada puede determinar si un individuo desarrolla la enfermedad de Alzheimer o no. En esta figura se ilustra una vía metabólica para procesar la PPA que resulta tóxica. La PPA es una proteína transmembrana con el terminal C dentro de la neurona y el terminal N en el exterior de la misma. La enzima β-secretasa corta la PPA en un lugar fuera de la membrana para formar dos péptidos: la β-PPA, que es soluble, y un péptido de 91 aminoácidos que permanece en la membrana. La gamma-secretasa entonces corta el péptido transmembrana; esto libera péptidos Aβ de 40, 42 o 43 aminoácidos. Estos péptidos resultan tóxicos (amiloidogénicos) y forman las placas de amiloide.

Concretamente, los genes anormales u otras influencias causan la formación de una PPA alterada, o de un procesamiento alterado en demasiados péptidos tóxicos Aβ42 (Figura 13-4). Después, los péptidos Aβ42 forman oligómeros (agregados de unas cuantas copias de Aβ-42; Figura 13-5). Estos oligómeros pueden interferir en la función sináptica y la acción de neurotransmisores, como las de la acetilcolina, pero no son necesariamente letales para las neuronas. Al final, los oligómeros de Aβ-42 forman placas de amiloide, grandes agrupaciones de péptidos Aβ-42 adheridos entre sí junto a otras moléculas (Figura 13-6). A continuación, tiene lugar una serie de reacciones bioquímicas perniciosas, incluyendo repuestas inflamatorias, activación de microglía y astrocitos, y liberación de tóxicos químicos como citoquinas y radicales libres (Figura 13-6). En teoría, son estos eventos los que inician la formación de ovillos neurofibrilares en el interior de las neuronas al alterar la función de varias quinasas y fosfatasas, lo que causa una hiperfosforilación de las proteínas tau y, como consecuencia, la transformación de los microtúbulos de la neurona en

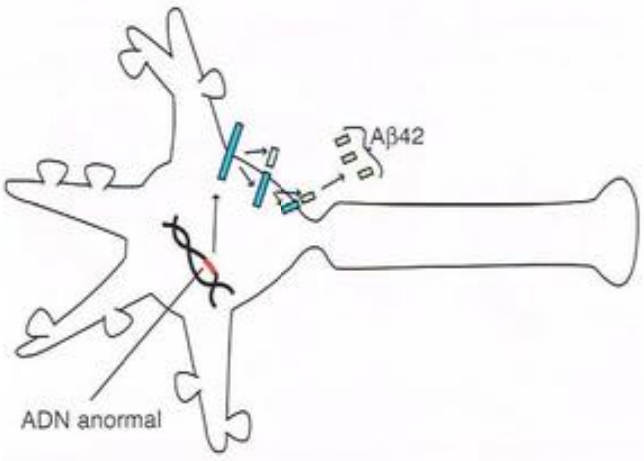



**Figura 13-4. Hipótesis de la cascada de amiloide, parte 1: incremento de la producción de Aβ-42.** Una teoría acerca de la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer postula la existencia de anomalías genéticas en la proteína precursora de amiloide (PPA), que propician que, cuando esta es procesada por la vía metabólica que precisa de la acción de la betasecretasa, se produzcan péptidos más pequeños que son tóxicos (especialmente el Aβ-42, como se muestra aquí).

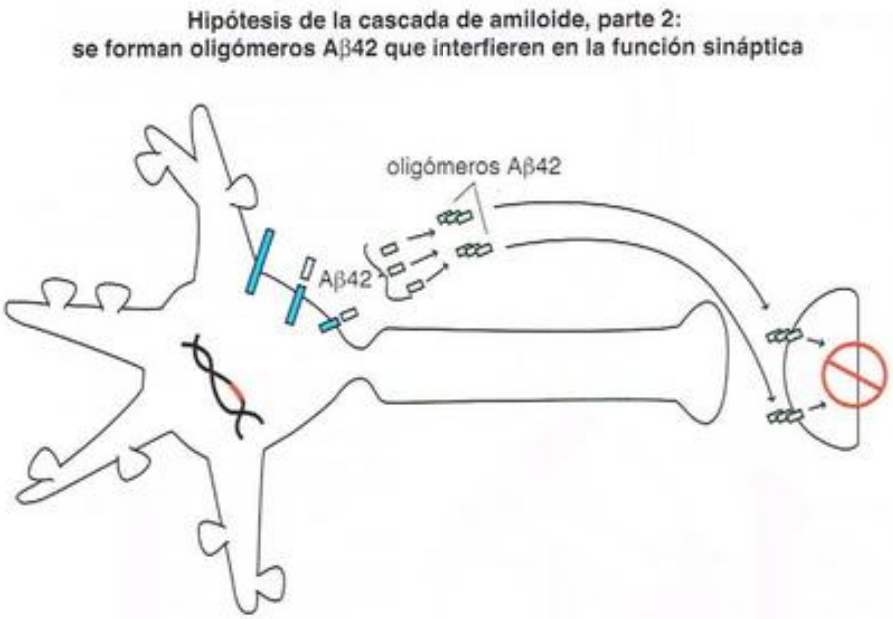



**Figura 13-5. Hipótesis de la cascada de amiloide, parte 2: se forman oligómeros Aβ42 que interfieren en la función sináptica.** Los péptidos de Aβ42 se reúnen y se agregan en oligómeros que interfieren en la función sináptica y la acción de los neurotransmisores, pero que no son necesariamente letales para la neurona.

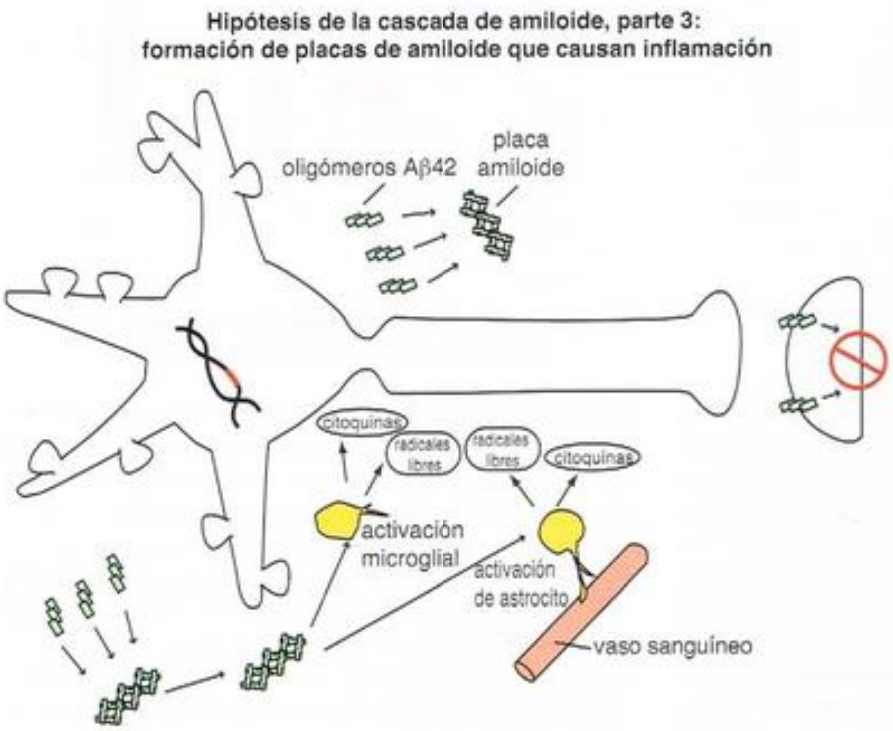



**Figura 13-6. Hipótesis de la cascada de amiloide, parte 3: formación de placas de amiloide que causan procesos inflamatorios.** Los oligómeros de Aβ42 se agrupan entre sí y con otras moléculas para formar placas de amiloide. Estas placas pueden causar respuestas inflamatorias, activación de la microglía y astrocitos, y liberación de sustancias tóxicas como citoquinas y radicales libres.

ovillos (Figura 13-7). Finalmente, la disfunción sináptica generalizada provocada por los oligómeros de Aβ42, y la disfunción y muerte neuronal (Figura 13-8) producida por las placas de amiloide, en el exterior de la neurona, y los ovillos neurofibrilares, en el interior, dan lugar a la degeneración difusa del córtex y la implacable progresión de los síntomas de Alzheimer: amnesia, afasia, agnosia, apraxia y disfunción ejecutiva. Algunos investigadores creen que la enfermedad de Alzheimer puede extenderse de neurona a neurona, con tau fosforilado patológico transportado por los axones, liberado en las sinapsis y después llevado hasta las células vecinas. El tau patológico entonces se adheriría al tau normal en las neuronas conectadas, desencadenando la formación de nuevo tau patológico mal plegado, desde una neurona afectada a la siguiente.

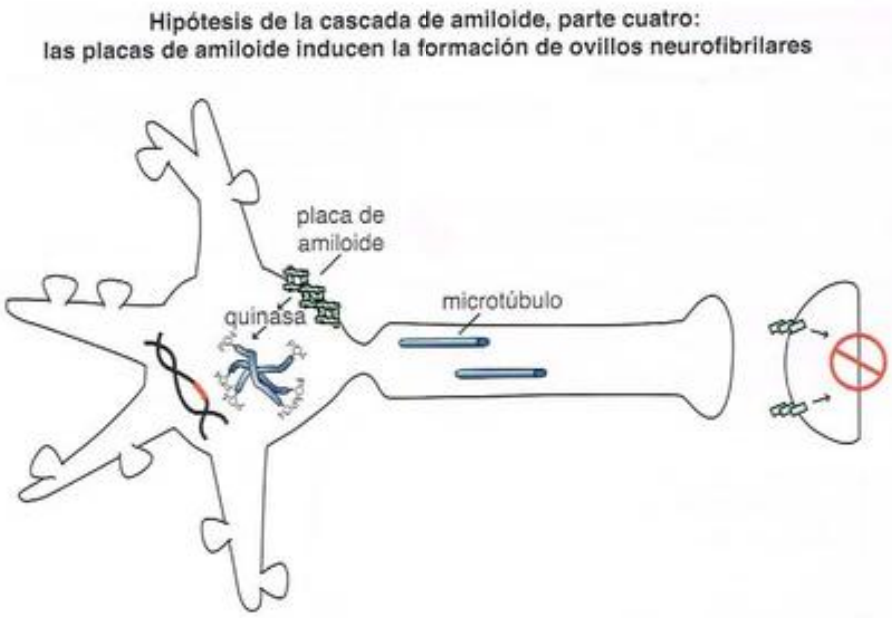



**Figura 13-7. Hipótesis de la cascada de amiloide, parte 4: las placas de amiloide inducen la formación de ovillos neurofibrilares.** Las placas de amiloide y las reacciones bioquímicas asociadas inducen la activación de quinasas, causando la fosforilación de las proteínas tau y convirtiendo los microtúbulos en ovillos en el interior de las neuronas.

La hipótesis de la cascada de amiloide se ha desarrollado a partir de los hallazgos obtenidos del estudio de los relativamente infrecuentes casos genéticos de la enfermedad de Alzheimer, formas de herencia autosómica dominante. Los casos esporádicos (es decir, los no hereditarios) suponen la inmensa mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer, pero los casos heredados son los que han aportado las claves acerca de lo que va mal en los casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer. Los poco comunes casos familiares de enfermedad de Alzheimer tienen un inicio precoz (antes de los 65 años) y se han vinculado a mutaciones en genes de al menos tres cromosomas diferentes: 21, 14 y 1. La mutación en el cromosoma 21 codifica una PPA defectuosa, que da lugar al incremento de depósito de β-amiloide. Recordemos que el síndrome de Down es un trastorno asociado también a este mismo cromosoma (concretamente una trisomía del cromosoma 21), y virtualmente todas estas personas desarrollan enfermedad de Alzheimer si sus vidas pasan de los 50 años. Una mutación diferente en el cromosoma 14 codifica una forma alterada de una proteína llamada presenilina 1, un componente de la enzima γ-secretasa. Una tercera mutación, en el cromosoma 1, codifica una forma patológica de presenilina 2, componente de una forma diferente de la γ-secretasa. Aún no se ha aclarado si cualquiera de estas tres mutaciones halladas en estos infrecuentes casos de formas familiares se encuentran también en la base fisiopatogénica de los frecuentes casos esporádicos, no familiares y de comienzo tardío de la enfermedad de Alzheimer, o en el mecanismo en el que las neuronas colinérgicas son dañadas. Pero todo indica que el procesamiento anómalo de PPA en péptidos β-amiloidogénicos es una de las causas de la demencia, lo que es consistente con la hipótesis de la cascada de amiloide. Teóricamente, en los casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer se pueden hallar otras formas de procesamiento anómalo del amiloide que las identificadas para los casos hereditarios e, incluso en estos casos no familiares, podrían converger múltiples anomalías en una vía final común. No obstante, de lo que no hay duda es de que la evidencia sugiere que existe una disfunción en la cascada de amiloide en la enfermedad de Alzheimer. Si esto es así, significa que evitando la formación de péptidos amiloidogénicos se podría prevenir la enfermedad de Alzheimer.

## Apo-E y el riesgo de enfermedad de Alzheimer

Como corolario de la hipótesis de la cascada de amiloide, se incluye la posibilidad de un mal funcionamiento de la proteína que se encarga de fijarse al amiloide para facilitar su eliminación (Figura 13-9). Esa proteína recibe el nombre de Apo-E. La Apo-E "buena" es capaz de unirse al β-amiloide para que sea eliminado, previniendo el desarrollo de enfermedad de Alzheimer y de la demencia (Figura 13-9A). En el caso de la Apo-E "mala", es una anomalía genética en la formación de la Apo-E la que hace que esta sea inefectiva a la hora de unirse al beta-amiloide. Esto provoca que el beta-amiloide se acumule en las neuronas, lo que desemboca en el daño neuronal que causa la enfermedad de Alzheimer (Figura 13-9B).

Los distintos genes que codifican la Apo-E están asociados a diferentes grados de riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Hay tres alelos (o variantes) del gen que codifica esta apolipoproteína, llamados E2, E3 y E4, y cada uno tiene dos alelos. Uno de estos genes que codifica a la Apo-E, localizado en el cromosoma 19 ("Apo-E malo"), está relacionado con un gran número de casos de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, la forma usual

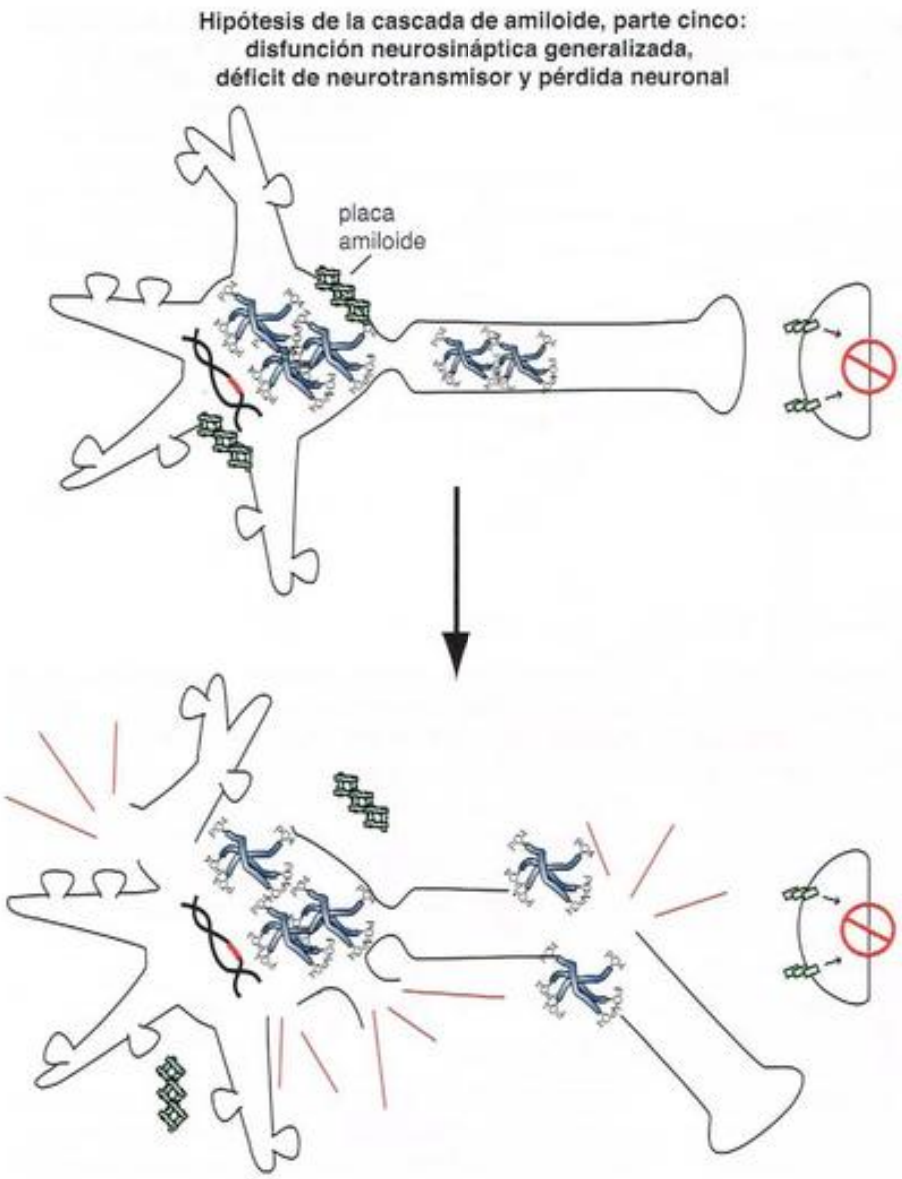



**Figura 13-8. Hipótesis de la cascada de amiloide, parte cinco: disfunción y pérdida neuronal.** El efecto de las placas de amiloide y del acúmulo de ovillos neurofibrilares conduce finalmente a la disfunción y muerte neuronal.

de esta enfermedad. La Apo-E está también relacionada con el transporte de colesterol y con otras funciones de la neurona, incluyendo la reparación, crecimiento y mantenimiento de las vainas de mielina y de las membranas celulares. Tener una o dos copias del alelo E4 incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. De hecho, algunos estudios muestran que hay un 50%-90% de probabilidades de desarrollar Alzheimer a los 85 años si se es homocigoto E4 (es decir, si se tienen dos copias de E4); la probabilidad es del 45% si se es heterocigoto para E4, frente al riesgo del 20% en la población general. Los pacientes con Alzheimer con el gen E4 tienen mayor cantidad de depósitos de amiloide y progresan más rápidamente a demencia que los que no los tienen. La variante E2 podría, de hecho, ser en cierto modo protectora.

## Tres fases de la enfermedad de Alzheimer

La forma tradicional de diagnóstico de demencia de Alzheimer consistía en una prueba neurológica y neuropsicológica para intentar un diagnóstico clínico de posible o probable enfermedad de Alzheimer y después la evaluación *post mortem* para confirmación del diagnóstico de Alzheimer en su caso. En 2011, los criterios de diagnóstico fueron revisados de dos formas principales: primero, se expandió la noción de enfermedad de Alzheimer en tres fases para reflejar el modelo de secuencia dinámica de cambios estructurales y funcionales del cerebro a lo largo del tiempo en ancianos que al principio tienen un nivel cognitivo normal, después tienen cambios cognitivos leves y, finalmente, desarrollan la enfermedad de Alzheimer (Figura 13-10). Segundo, los nuevos criterios diagnósticos han incor-

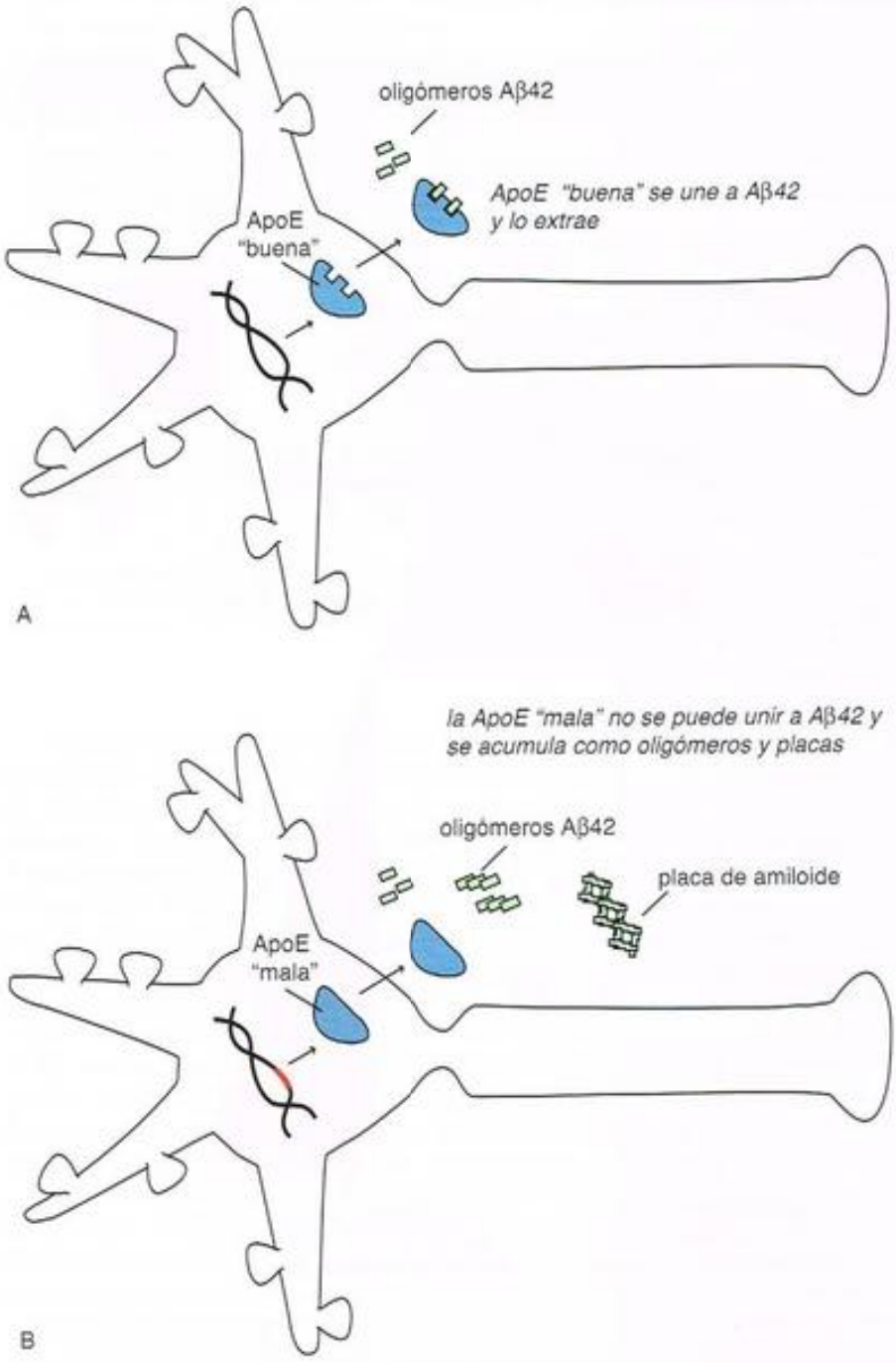



**Figura 13-9. Apo-E y enfermedad de Alzheimer.** Otra versión de la hipótesis de la cascada de amiloide es la posibilidad de que algo provoque un mal funcionamiento de la proteína Apo-E. (A) La Apo-E que funciona correctamente ("buena") se une al β-amiliode y contribuye a su eliminación, previniendo así el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y de demencia. (B) Una alteración genética puede conducir a la formación de una versión defectuosa o "mala" de la proteína Apo-E, de tal manera que es ineficaz a la hora de unirse al amiloide. Esto impediría la correcta eliminación del amiloide, permitiendo su acúmulo y el daño neuronal, con el consiguiente desarrollo de enfermedad de Alzheimer.

porado biomarcadores. Los cinco biomarcadores de los nuevos criterios de demencia de Alzheimer incluyen biomarcadores de amiloidosis/acumulación amiloide y biomarcadores de neurodegeneración (Tabla 13-4).

## Primera fase de la enfermedad de Alzheimer: preclínica (amiloidosis asintomática)

Parece obvio que la demencia de la enfermedad de Alzheimer no ocurre nada más llegar la primera placa de amiloide al cerebro. Las primeras placas, de hecho, parecen ser relativamente asintomáticas, pero en algún punto, se alcanza una acumulación suficiente que desencadena la neurodegeneración, o por lo menos está relacionada con la neurodegeneración, que lleva hasta la demencia. No está claro si el amiloide es un epifenómeno del proceso neurodegenerativo, o si el amiloide es lo que impulsa el proceso neurodegenerativo. Los biomarcadores de amiloide están, sin duda, ayudando en el proceso de diagnóstico para identificar las primeras fases de la enfermedad

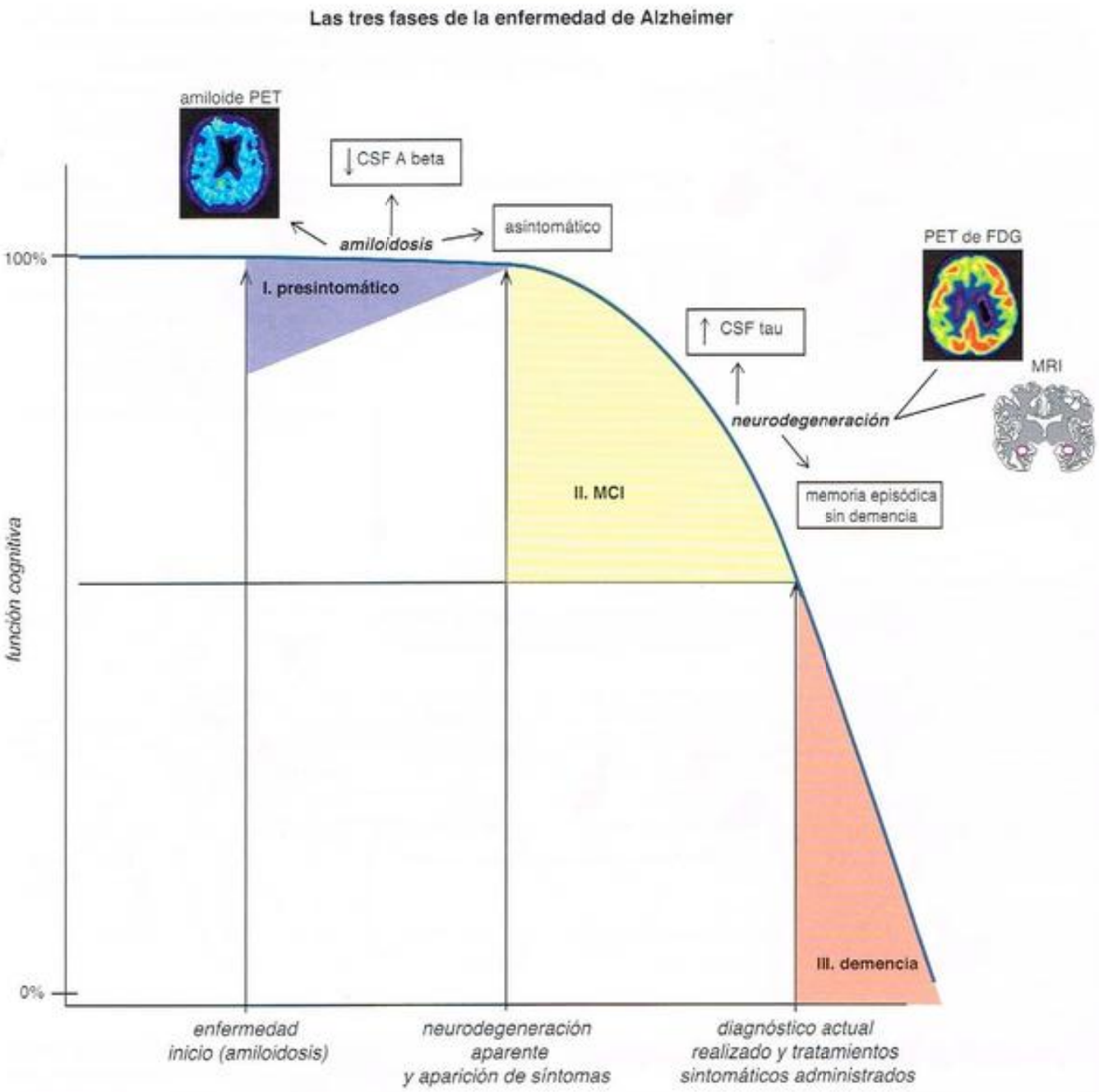



**Figura 13-10. Las tres fases de la enfermedad de Alzheimer.** Durante la fase I de la enfermedad de Alzheimer (presintomática), la cognición está intacta a pesar de los niveles elevados de amiloide cerebral como queda evidenciado por la tomografía por emisión de positrones de amiloide positiva (PET) y reducidos niveles de péptidos Aβ tóxicos en el líquido cefalorraquídeo (CSF). Los signos clínicos de deficiencia cognitiva en la forma de déficit de memoria episódica comienzan a manifestarse durante la fase II (deficiencia cognitiva leve, MCI). El inicio de síntomas clínicos en la fase II parece estar correlacionado con neurodegeneración, como refleja el elevado tau en CSF, el hipometabolismo de la glucosa cerebral en escáneres PET de fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) y la pérdida de volumen en regiones cerebrales clave en escáneres con resonancia magnética (MRI). Durante la fase III de la enfermedad de Alzheimer (demencia), el déficit cognitivo puede ser grave. Actualmente, el tratamiento de los síntomas de Alzheimer no comienza típicamente hasta la fase III, mucho después del inicio de la enfermedad en sí.

de Alzheimer. La terapéutica, expuesta a continuación, incluye muchos agentes en fase de ensayos clínicos que interfieren con la acumulación de amiloide, con la hipótesis de que el amiloide impulsa la neurodegeneración, y que la intervención con amiloidosis detendrá o retrasará el progreso de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la falta de evidencia convincente de beneficio clínico de esta estrategia hasta la fecha apunta a que otro proceso sería el responsable de provocar la neurodegeneración mientras se acumula el amiloide.

**Tabla 13-4** Biomarcadores integrados en los criterios de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer

| Biomarcadores de acumulación de amiloide | Biomarcadores de neurodegeneración |
|---|---|
| Retención de marcador radioactivo anormal en escáneres PET de amiloide | Tau en CSF elevado (tau total y fosforilado) |
| Bajos niveles amiloides en CSF de Aβ42 | Captación reducida de FDG en PET |
| | Atrofia en resonancia magnética estructural<br>• atrofia hipocampal<br>• ensanchamiento ventricular<br>• adelgazamiento cortical |

CSF, líquido cefalorraquídeo; FDG, fluorodeoxiglucosa; PET, tomografía por emisión de positrones.

Aquí explicamos cómo el escáner de amiloide está reforzando la exactitud del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en sus primeras fases. La primera fase del Alzheimer ahora se considera preclínica y silente, pero el problema empieza a fraguarse (Figuras 13-10 y 13-11). Ese problema es la lenta, pero imparable, deposición de péptidos Aβ en el cerebro (en lugar de ser eliminados vía el CSF, plasma e hígado). Esta fase presintomática ahora puede ser identificada con biomarcadores (Tabla 13-4; Figuras 13-10 y 13-11): por ejemplo, los niveles en CSF de Aβ son *bajos* porque Aβ está empezando a depositarse en el cerebro en lugar de abandonar el cerebro. Además, la amiloidosis es detectable con la PET en la fase presintomática usando captación de neuroimagen con marcadores radioactivos que etiquetan las placas de amiloide (Figura 13-11). Los marcadores se unen a la forma fibrilar de amiloide y así etiquetan las placas neuríticas maduras que pueden ser observadas con la PET tras la administración de un químico radioactivo que se une al amiloide.

Curiosamente, el amiloide casi nunca se detecta en los cerebros de individuos de menos de 50 años, incluso de aquellos con alto riesgo de genotipo E4. Aunque la mayoría de los ancianos sanos con función cognitiva normal no muestran evidencias de deposición de amiloide (13-11A), en torno a un cuarto de los controles de ancianos con función cognitiva normal dan positivo para amiloide (Figura 13-11B) y, por tanto, son considerados presintomáticos para la enfermedad de Alzheimer (Figura 13-10). En torno a la mitad de pacientes con MCI no muestran ninguna evidencia de deposición de amiloide (Figura 13-11C), pero la otra mitad muestra deposición de amiloide moderada (Figura 13-11D) o grave (Figura 13-11E). Casi el 100% de pacientes con enfermedad de Alzheimer clínicamente probable muestran una fuerte deposición de amiloide (Figura 13-11F).

Así, la patología Aβ amiloide no es específica para la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer, pero podría significar que el fusible ya está encendido en la fase presintomática. Los escáneres de amiloide en serie muestran un aumento anual de hasta el 4% de amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer probable. Aunque el amiloide puede ser observado en la fase presintomática de la enfermedad de Alzheimer, por definición, los cambios clínicos no son detectables en esta fase, supuestamente porque no hay demasiada neurodegeneración todavía. No son las placas de amiloide *per se*, sino la neurodegeneración a la que van asociadas más tarde, lo que parece estar correlacionado con la aparición de síntomas en la segunda y tercera fase de la enfermedad de Alzheimer.

Más preocupante para la eventual progresión de la enfermedad de Alzheimer presintomático a la fase sintomática MCI de la enfermedad es el hecho de que algunos estudios sugieren que la deposición de Aβ en la fase preclínica ya está relacionada con cierto grado de atrofia de materia gris en el hipocampo y el giro cingulado posterior que puede ser demostrada con escáner MRI estructural (Figura 13-12). Los ancianos con función cognitiva normal con el genotipo E4 tienen una mayor pérdida de volumen del hipocampo que los ancianos con función cognitiva normal sin E4. Además, los ancianos con función cognitiva normal con el genotipo E4 presentan una atrofia más rápida, de modo que tanto los niveles elevados de Aβ y como el genotipo E4 están relacionados con atrofia de materia gris incluso en sujetos sin disfunción cognitiva. Es posible identificar una clara atrofia y adelgazamiento cortical en el hipocampo y en las cortezas entorrinal, temporal y parietal en individuos asintomáticos casi una década antes del inicio de demencia.

Ahora que los biomarcadores están aclarando esta primera fase de la enfermedad de Alzheimer presintomática, se empieza a ver cómo el borde de ataque de un proceso continuo de formación de placas y ovillos provocan un avance imparable hacia la demencia. Dado que algunos pacientes podrían desarrollar placas de amiloide pero no progresar a neurodegeneración o demencia, la noción de una fase preclínica sirve con fines de investigación en este momento para determinar de forma más fiable qué individuos están destinados a progresar (y así posiblemente a quién tratar en esta fase con futuras terapias antiamiloides) y qué individuos no. Los primeros cambios cerebrales en la fase preclínica que abanderan la progresión

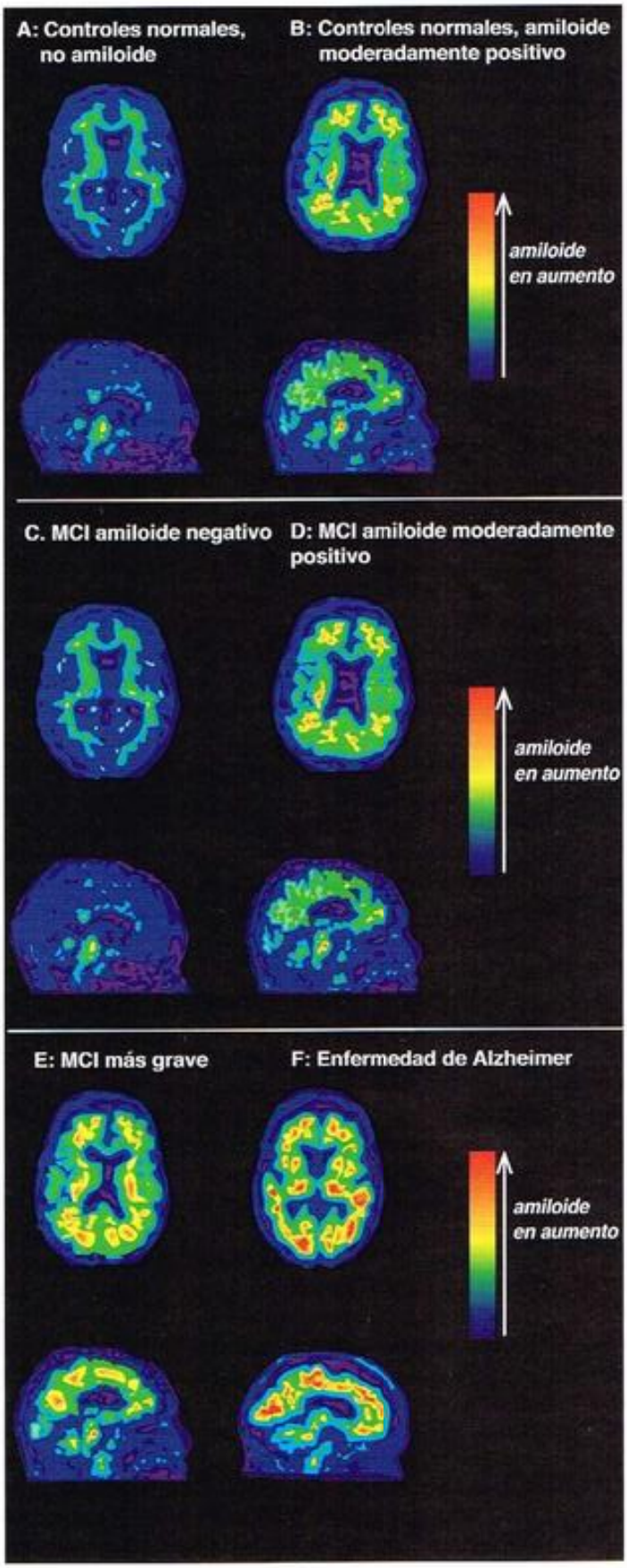



**Figura 13-11. Escáner PET de amiloide.** La PET puede ser empleada para detectar la presencia de amiloide durante la progresión de la enfermedad Alzheimer. En controles con función cognitiva normal (A), la PET de amiloide muestra la ausencia de amiloide. Los individuos con función cognitiva normal, pero con acumulación moderada de amiloide (B), probablemente están en la primera fase presintomática de la enfermedad de Alzheimer. Aunque la deficiencia cognitiva leve (MCI) suele estar presente en la segunda fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, no todos los pacientes con MCI tienen deposición de amiloide en el cerebro (C). En esos casos, la presencia clínica de deficiencia cognitiva es probablemente atribuible a una causa distinta de la enfermedad de Alzheimer. Desafortunadamente, la MCI suele ser un precursor de demencia de Alzheimer limitadora. En estos casos (D), la deposición de amiloide acompaña a deficiencias cognitivas y tanto la acumulación de amiloide y como los síntomas clínicos de MCI empeoran conforme la enfermedad de Alzheimer progresa (E). En la tercera y última fase de la enfermedad de Alzheimer, cuando la demencia totalmente expresada se hace clínicamente evidente, es posible observar una gran acumulación de amiloide en el cerebro (F).

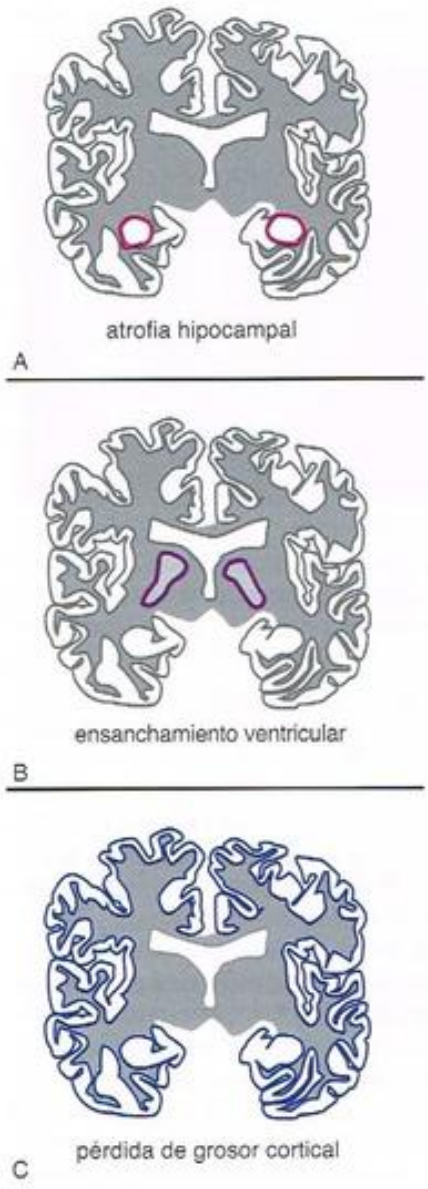



**Figura 13-12. MRI estructural.** Aunque la atrofia hipocampal (A) y el ensanchamiento ventricular (B) presentan envejecimiento normal, la progresión de esta pérdida de volumen es significativamente más rápida en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer también presenta un adelgazamiento progresivo del córtex (C).

clínica a demencia de Alzheimer son consistentes con la hipótesis de la cascada amiloide actual, pero en este momento no está demostrado para quién puede ser cierto, ni cómo aplicar los resultados del biomarcador de un paciente individual para hacer un pronóstico preciso. Una pregunta principal para la investigación sigue siendo si existe un nivel umbral de deposición de Aβ en el que la atrofia cerebral tiene lugar, o si hay otro proceso que ocurre más tarde y que causa después en paralelo la atrofia cerebral. La definición exacta de los niveles patológicos de deposición de Aβ (Figura 13-11) sigue abierta, y es por ello que esta fase presintomática de la enfermedad de Alzheimer con amiloidosis, pero sin síntomas, es un diagnóstico en investigación actualmente.

Los factores de riesgo en esta fase presintomática de la enfermedad que podrían acelerar el ritmo o aumentar la probabilidad de progresión a demencia incluyen depresión, diabetes tipo 2, genotipo ApoE4 y enfermedad vascular, particularmente embolia cerebral. Algunos expertos incluso se preguntan si los efectos de la diabetes tipo 2 en el cerebro puede ser llamados "diabetes tipo 3", dado que los péptidos amiloides tóxicos están sobreexpresados en las células de grasa de individuos obesos y en el cerebro de pacientes de Alzheimer con demencia, las concentraciones de insulina, el factor de crecimiento insulínico y los receptores de insulina tienen una disminución de hasta 80%. Dado que la insulina modula la liberación de neurotransmisores, la actividad de la tubulina, la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica, la pérdida de insulina por diabetes no parece ser conveniente si lo que se desea es prevenir la demencia de Alzheimer. Así, los factores que previenen la diabetes de tipo 2 también podrían ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad de Alzheimer preclínica a demencia, pero esto aún está en investigación – aunque parece algo de sentido común. Otros factores de sentido común que podrían fomentar el envejecimiento sano del cerebro pero que aún no están probados como ralentizadores de la progresión de la enfermedad de Alzheimer preclínica a demencia incluyen:

- una dieta sana
- sueño adecuado
- ejercicio diario
- estilo de vida activo, socialmente integrado
- actividades de ocio
- estimulación cognitiva
- tratamiento de la depresión optimizado y de otras enfermedades mentales
- meditación y otras estrategias de toma de consciencia (por ej., yoga)
- actividades espirituales
- control de factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad)

## Segunda fase de la enfermedad de Alzheimer: deficiencia cognitiva leve (MCI) (fase sintomática, predemencia de amiloidosis más algún grado de neurodegeneración)

Los pacientes con deficiencia cognitiva leve (MCI) tienen síntomas cognitivos leves, pero no demencia. Algunos llaman a esta fase de la enfermedad "enfermedad de Alzheimer predemencia", o "MCI debida a enfermedad de Alzheimer" o incluso "enfermedad prodrómica de Al-

zheimer". Sin embargo, este diagnóstico de MCI aún no significa que la patología de Alzheimer haya causado necesariamente los síntomas o incluso que los pacientes con MCI tengan que progresar inevitablemente a demencia. De hecho, existe un fuerte debate sobre qué es MCI *versus* qué es "envejecimiento normal". Esperamos que el estudio de biomarcadores sea capaz de determinarlo en el futuro. Desde una perspectiva puramente clínica, más de la mitad de los residentes ancianos integrados en la comunidad se quejan de deficiencia de memoria. Tienen cuatro quejas comunes principales: en comparación con su funcionamiento de 5-10 años atrás, experimentan una reducción de su capacidad para: 1) recordar nombres; 2) encontrar la palabra correcta; 3) recordar dónde están determinados objetos; y 4) para concentrarse. Cuando esas quejas ocurren en ausencia de una demencia declarada, o de depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de sueño/vigilia, trastorno de dolor, o TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) se la denomina MCI. Como hemos mencionado, los nuevos criterios de diagnóstico, junto con biomarcadores, están intentando hacer la distinción entre individuos con envejecimiento normal, con condiciones reversibles, y aquellos con MCI destinados a progresar a la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer. Sobre la base clínica aislada y sin biomarcadores, los estudios muestran que entre el 6% y el 15% de pacientes con MCI pasan a diagnóstico de demencia cada año; tras cinco años, en torno a la mitad cumplen los criterios de demencia; tras 10 años o autopsia, hasta el 80% demuestra tener Alzheimer. Además, los pacientes con MCI que tienen depresión presentan más neurodegeneración y atrofia cerebral que los pacientes con MCI pero sin depresión.

Los estudios con biomacadores buscan determinar quiénes de entre estos pacientes con MCI están destinados a progresar inevitablemente a demencia de Alzheimer y quiénes serán los afortunados que tendrán una condición benigna y no progresiva. Ya está prevista la necesidad de identificar el grupo de alto riesgo de pacientes con MCI para ser capaces de tratarlos para *prevenir* la demencia en lugar de tratarlos como se hace hasta ahora, una vez que el cerebro ya ha degenerado y que se ha alcanzado la tercera fase de la enfermedad de Alzheimer. También es necesario identificar a los sujetos con condiciones benignas o condiciones distintas a las relacionadas con neurodegeneración por amiloidosis, de modo que no sean tratados innecesariamente con terapias para amiloide que podrían ser caras y además tener efectos secundarios.

Solo una parte de los pacientes con MCI muestran amiloidosis medible (Figura 13-11C, D y E) y solo una pequeña proporción (en torno al 10%) de pacientes sin amiloide progresan a demencia. Sin embargo, en los pacientes con MCI que tienen síntomas cognitivos y amiloidosis, se asume que han progresado desde un supuesto estado anterior de amiloidosis presintomática y silente sin daño al cerebro (Tabla 13-4: escáneres PET de amiloides positivos y bajos niveles de Aβ en CSF) a una neurodegeneración (Tabla 13-4: altos niveles de tau CSF más anomalías en captación de neuroimagen estructural) (Figura 13-10). Aproximadamente a la mitad de pacientes con MCI amiloide-positivos progresan a demencia en un año y el 80% puede progresar a demencia en tres años, donde los pacientes con MCI que tienen el genotipo E4 progresan incluso más rápidamente. Los pacientes con MCI que pasan a demencia tienen mayores cargas de amiloide y la utilidad de la PET para amiloide para identificar la patología de Alzheimer en el entorno de MCI clínicos cada vez es más convincente. La deficiencia en la memoria episódica (la capacidad de aprender y retener nueva información) es el síntoma cognitivo más comúnmente observado en los pacientes con MCI que al final progresan a demencia de Alzheimer. Los pacientes con MCI con el genotipo E4 tienen una aceleración del tiempo de progresión desde MCI a demencia, por lo que las técnicas de imagen para la detección de amiloide, más las pruebas de memoria episódica, más la determinación genético de E4 podrían ser la forma más útil para predecir el riesgo mayor de progresión a demencia desde la fase MCI.

Sin embargo, como ya hemos mencionado, la amiloidosis cerebral sola no parece suficiente para producir un declive cognitivo. Más bien, la neurodegeneración debe ocurrir como sustrato directo probable de deficiencia cognitiva, estando la tasa de declive cognitivo impulsada por la tasa de neurodegeneración, no por la tasa de deposición amiloide. La atrofia neurodegenerativa a partir de MRI estructural tanto precede como va en paralelo con el declive cognitivo. Los nuevos criterios de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer sugieren que es importante determinar si un paciente con MCI con deficiencia de memoria episódica tiene neurodegeneración (así como amiloidosis y el genotipo E4), para ayudar a distinguir la MCI destinada a progresar a demencia desde MCI no progresiva y envejecimiento normal. Así, la fase MCI de la enfermedad de Alzheimer por definición no solo tiene amiloidosis y síntomas cognitivos, sino también evidencia de biomacador de neurodegeneración (Tabla 13-4; Figuras 13-10 a 13-13).

Un biomacador de neurodegeneración es la presencia de tau elevado en el líquido cefalorraquídeo (CSF) (incluyendo fosfo-tau), lo cual se cree que está asociado con pérdida neuronal en el cerebro de los sujetos con Alzheimer porque es también elevado en otras enfermedades

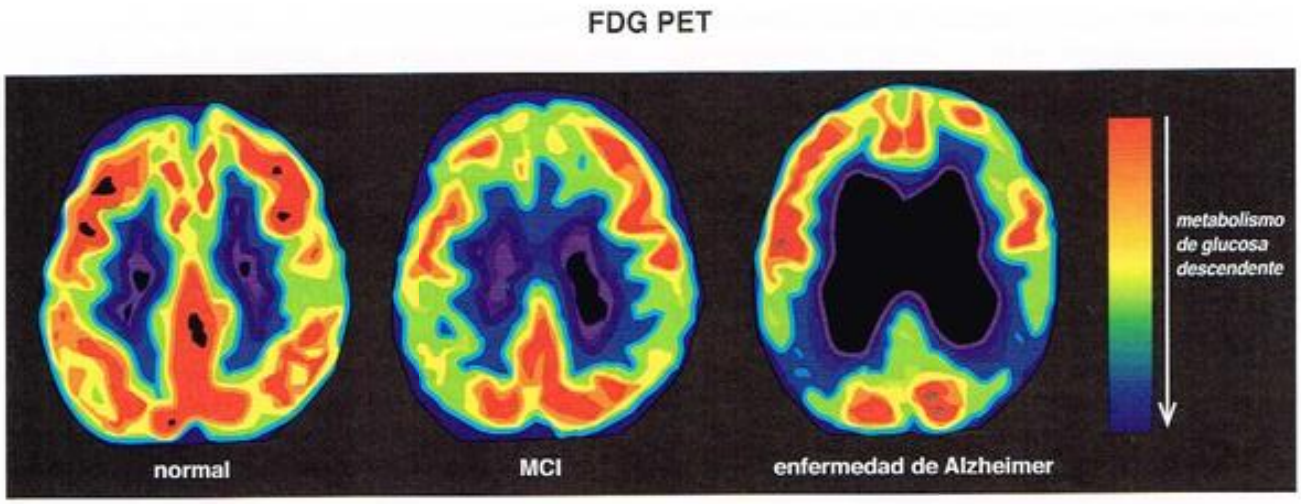



**Figura 13-13. Hipometabolismo de glucosa en la enfermedad de Alzheimer.** El cerebro de controles normales sanos muestra un metabolismo de glucosa sólido por todo el cerebro a partir del empleo de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). Durante la primera fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, cuando la deficiencia cognitiva leve (MCI) está presente, hay una reducción en el metabolismo cerebral de la glucosa en regiones cerebrales más posteriores como en el córtex temporoparietal. Conforme la enfermedad progresa a una demencia de Alzheimer plena, el hipometabolismo cerebral de la glucosa se hace evidente en el FDG-PET. Se cree que el empeoramiento del metabolismo de la glucosa con la progresión de la enfermedad de Alzheimer refleja la acumulación de neurodegeneración, especialmente en las áreas cerebrales clave, como en el córtex temporoparietal.

neurodegenerativas como apoplejía y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Tabla 13-4). También están disponibles numerosos biomarcadores de captación de neuroimagen para neurodegeneración, desde tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT) y tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) (Figura 13-13), hasta resonancia magnética estructural (MRI) de la atrofia hipocampal y del adelgazamiento cortical (Figura 13-12), o MRI funcional y más.

## Neurodegeneración y MRI

La MRI está más ampliamente disponible que la PET y tiene numerosas técnicas estructurales incluyendo MRI volumétrica, difusión por MRI, imagen por tensores de difusión (DTI) y ratio de transferencia de magnetización (MTR) y técnicas funcionales como MRI por perfusión, marcado arterial de spin (ASL) y fMRI (MRI funcional). Algunos estudios con fMRI muestran una reducción de la activación en el hipocampo durante las tareas de memoria episódica en demencia.

Entre las técnicas de MRI, la MRI volumétrica es generalmente el método elegido como biomacador para hacer el seguimiento de la enfermedad de Alzheimer, para medir la progresión de la enfermedad con series a lo largo del tiempo y para ensayos clínicos intentando detectar tratamientos que modifiquen la enfermedad (Figura 13-12). Los aparatos de MRI están disponibles de forma generalizada y tienen una buena fiabilidad *test/retest*, además de una buena correlación entre las mediciones con MRI de atrofia y pérdida de células neuronales.

La atrofia hipocampal (Figura 13-12A) identifica pacientes con demencia de Alzheimer y la atrofia en esta región progresa más rápidamente en pacientes con demencia de Alzheimer (en torno al 5% anual) respecto a controles de ancianos sanos sin síntomas cognitivos (en torno al 1,5% anual). El ensanchamiento ventricular (Figura 13-12B) es de aproximadamente de 1,3 $cm^3$ al año en pacientes ancianos sin problemas cognitivos, cerca de 2,5 $cm^3$ al año en pacientes con MCI y sobre 7,7 $cm^3$ al año en pacientes con demencia de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer está también relacionada con un adelgazamiento cortical progresivo (Figura 13-12C), reflejando la pérdida de sustancia cerebral en el córtex, y este adelgazamiento cortical puede distinguir entre demencia de Alzheimer y personas mayores con salud normal sin discapacidad cognitiva.

El patrón característico de la atrofia cerebral es el córtex temporal medial (14% adelgazamiento cortical), córtex temporal (11%), córtex parietal (9,6%) y córtex frontal (7,8%) en la demencia de Alzheimer leve respecto a controles normales sanos. Este mismo patrón topográfico es detectado en pacientes con MCI y en personas mayores normales con escáneres PET positivos para amiloide. Curiosamente, los estudios de autopsia de pacientes de Alzheimer con atrofia cerebral total medida mediante MRI muestran que la atrofia está relacionada tanto con el declive cognitivo como con la cantidad de ovillos neuro-

fibrilares, pero no con la cantidad de placas de amiloide. Dado que el aumento de los niveles de amiloide cerebral y el descenso de los de Aβ en CSF están asociados con atrofia hipocampal y que otras áreas cerebrales en MCI mediante MRI volumétrica en algunos, aunque no todos, pacientes con MCI, tal como se ha mencionado, la hipótesis de trabajo es que los pacientes con MCI con niveles aumentados en cerebro de amiloide y niveles disminuidos de Aβ en CSF (es decir, aquellos con amiloidosis) (Figura 13-11) y que también tienen atrofia cerebral en escáneres estructurales (Figura 13-12, es decir, aquellos con neurodegeneración documentada) se definen no solo como aquellos que están en la fase MCI de la enfermedad de Alzheimer (Figura 13-10), sino también como aquellos que tienen el mayor riesgo de progresar a la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer.

### Neurodegeneración y FDG-PET

El FDG-PET mide la actividad sináptica, de modo que cantidades bajas de captación de FDG, denominado hipometabolismo, indican disfunción sináptica. La técnica de imagen SPECT aporta datos similares a los de FDG-PET, tal vez con menos resolución espacial, mostrando evidencia de actividad reducida en el córtex temporoparietal en la demencia de Alzheimer. El hipometabolismo a partir del FDG-PET también se observa principalmente en la región temporoparietal del córtex (Figura 13-13) y cuanto menor es el metabolismo en estas áreas a partir del FDG-PET, mayor cantidad de deposición de amiloide se observa en estas mismas áreas cerebrales a partir de escáneres PET de amiloide en pacientes con demencia de Alzheimer. Sin embargo, el FDG-PET no es anormal en sujetos cognitivamente normales con amiloidosis en escáneres PET de amiloide lo que sugiere que no hay neurodegeneración aún en estos sujetos. Por otro lado, algunos estudios muestran hipometabolismo en FDG-PET de ancianos con funcionamiento cognitivo normal si tienen el genotipo E4. El patrón hipometabólico en FDG-PET también se observa en sujetos con MCI, con algunos estudios que predicen la progresión desde MCI a demencia del 8%-90% en 1-1,5 años, un índice que es incluso más rápido en sujetos que tienen el genotipo E4. Los escáneres PET de amiloide y volumen hipocampal con MRI aportan información complementaria para el diagnóstico de demencia junto con escáneres FDG-PET y los mejores elementos de predicción de progresión de MCI a demencia podrían incluir el grosor del córtex entorrinal derecho y el volumen hipocampal. Sin embargo, los pacientes con MCI que tienen la combinación de atrofia de materia gris a partir de MRI más hipometabolismo del cingulado posterior a partir de FDG-PET también tienen un mayor riesgo de progresión a demencia que los pacientes con MCI con cualquiera de ellos de forma aislada. El riesgo de conversión de MCI a demencia en dos años es cuatro veces superior si el paciente tiene memoria episódica anormal aislada, pero el riesgo aumenta hasta 12 veces si el paciente presenta anomalía tanto en FDG como en memoria episódica en MCI. Así, la combinaciones de biomarcadores anormales en MCI refuerzan las posibilidades de que el paciente progrese a demencia. Los avances sugieren que es realmente neurodegeneración y no amiloidosis lo que impulsa el inicio de los síntomas en la fase MCI de la enfermedad de Alzheimer así como la progresión de síntomas desde la fase MCI hasta la fase de demencia de esta enfermedad.

### ¿Cuándo es la depresión un episodio depresivo mayor y cuándo la MCI es prodromo de demencia de Alzheimer?

La depresión no solo puede ser confundida con demencia, sino que también precede al inicio de demencia y esta relacionada con un aumento al doble del riesgo de desarrollar deficiencia cognitiva o demencia. Cuando la depresión ocurre al final de la vida, ya sea un episodio recurrente en un paciente con historia de episodios a lo largo de su vida, o un primer episodio a una edad avanzada, un episodio depresivo mayor en realidad puede presentarse con síntomas cognitivos prominentes, especialmente apatía, falta de interés y ralentización del procesamiento de información, más que humor deprimido y tristeza. La depresión con falta de interés o tristeza también ocurre en pacientes con demencia establecida, en pacientes cuya depresión podría representar el prodromo de MCI a demencia e incluso en pacientes que finalmente demuestran tener deficiencias cognitivas reversibles de "pseudodemencia" o "demencia por depresión". Sigue siendo controvertido si la depresión refleja un factor causal para la MCI o demencia, si es parte de la MCI, o si comparte características neuropatológica con la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer. Esperamos que los estudios de biomarcadores en pacientes ancianos con depresión con o sin el pródromo de MCI puedan ayudar a determinarlo. Los péptidos Aβ en CSF son bajos en ancianos con la función cognitiva intacta que tienen trastorno depresivo mayor (TDM), igual que en individuos con MCI o demencia de Alzheimer. Otros estudios sugieren que podría haber un aumento de placas de amiloide en ancianos con la función cognitiva intacta con depresión mayor (es decir, igual que los resultados en las fases preclínicas asintomáticas de la enfermedad de Alzheimer) y que los síntomas depresivos en la fase de MCI sintomática sin demencia predicen una mayor atrofia cerebral en pacientes con depresión y MCI a la vez. Algunos expertos creen que los síntomas depresivos asociados a la MCI son una combinación ominosa, siendo la depresión una manifestación prodrómica de la demencia. Así, la depresión que comienza a edad avanzada posiblemente re-

presentaría un pródromo sintomático de enfermedad de Alzheimer, mientras que la depresión recurrente con otro episodio a edad avanzada podría estar relacionada con demencia vascular o con ausencia total de demencia.

## Tercera y última fase de la enfermedad de Alzheimer: demencia (amiloidosis con neurodegeneración más declive cognitivo)

La fase final de la enfermedad de Alzheimer es la demencia, que afecta a aquellos sujetos que desarrollan problemas cognitivos o conductuales que interfieren con la función en el trabajo o en actividades cotidianas. Al igual que las antiguas directrices, los nuevos criterios clasifican a los pacientes en "probable" y "posible" demencia de Alzheimer; sin posibilidad de cambio en aquellos con probable demencia de Alzheimer. Sin embargo, los nuevos criterios incluyen dos nuevas categorías: probable y posible demencia de Alzheimer *con evidencia del proceso patofisiológico de Alzheimer*. Estos nuevos criterios se emplean con fines de investigación.

Para diagnosticar una probable demencia de Alzheimer, primero hay que diagnosticar la propia demencia (ver Tabla 13-5 para los criterios clínicos básicos para demencia por "cualquier causa" ). Los pacientes que cumplen estos criterios para demencia por cualquier causa tienen probable demencia de Alzheimer cuando también cumplen los criterios clínicos básicos de la Tabla 13-6. Brevemente, los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer tienen demencia que es insidiosa al principio, con un claro empeoramiento demostrado de la función cognitiva con el tiempo, y con una presentación amnésica (problemas para el aprendizaje y para recordar) o no amnésica (lenguaje, visuoespacial, o disfunción ejecutiva). La probable demencia de Alzheimer *con aumento del nivel de certeza* puede ser diagnosticada *pre mortem* cuando el paciente cumple los criterios básicos (Tabla 13-6) y también tiene un declive cognitivo formal documentado con pruebas neuropsicológicas o si se ha demostrado que es portador de la mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer (en los genes para AP, presenilina 1, o presenilina 2). A pesar de muchas asociaciones negativas de los biomarcadores para captación de neuroimagen, el alelo E4 de ApoE no lo es suficientemente específico para ser considerado en esta categoría.

La nueva categoría de investigación de probable demencia de Alzheimer con evidencia del proceso patofisiológico de Alzheimer incluye a pacientes con probable enfermedad de Alzheimer (Tabla 13-6) que tienen *clara evidencia positiva* de biomacador de deposición de amiloide en el cerebro/amiloidosis (Figura 13-11) o de posterior degeneración neuronal (Figuras 13-12 y 13-13). (En estos casos, los resultados de los estudios con bioma-

**Tabla 13-5** Criterios clínicos básicos para la demencia por cualquier causa

La demencia se diagnostica cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la capacidad de la función en el trabajo o en actividades cotidianas; y
2. Representan un declive desde niveles previos de funcionamiento y rendimiento; y
3. No se explican por *delirium* o trastorno psiquiátrico mayor.
4. Se detecta deficiencia cognitiva y se diagnostica mediante una combinación de (1) toma de la historia directamente del paciente y de un informante reconocido y (2) una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen de estado mental "a pie de cama" o pruebas neuropsicológicas. Las pruebas neuropsicológicas deben realizarse cuando la historia de rutina y el examen de estado mental "a pie de cama" no puedan aportar un diagnóstico fiable.
5. La deficiencia cognitiva o conductual implica un mínimo de dos de los siguientes ámbitos:
   a. Capacidad mermada para adquirir y recordar nueva información –los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación incorrecta de objetos personales, olvido de eventos o citas, perderse en una ruta conocida.
   b. Deficiencia de razonamiento y de gestión de tareas complejas, juicio mermado –los síntomas incluyen: mala comprensión de los riesgos de seguridad, incapacidad para gestionar las finanzas, mala capacidad para la toma de decisiones, incapacidad para planear una actividad compleja o secuencial.
   c. Deficiencia visuoespacial –los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer caras u objetos comunes o para encontrar objetos a la vista a pesar de una buena agudeza visual, incapacidad de manejar accesorios simples o de orientar correctamente la ropa en el cuerpo.
   d. Deficiencia de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir) –los síntomas incluyen: dificultad para hallar palabras comunes en el discurso corriente; dudas, errores de discurso, de deletreo y de escritura.
   e. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento –los síntomas incluyen: fluctuaciones del humor no características como agitación, déficit de motivación o iniciativa, apatía, pérdida de impulso, abstinencia social, pérdida de interés en actividades previas, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, conductas socialmente inaceptables.

**Tabla 13-6** Criterios clínicos básicos para probable demencia de Alzheimer

La probable demencia de Alzheimer se diagnostica cuando el paciente:

Cumple los criterios para demencia (Tabla 13-5) y, además, tiene las siguientes características:

1. Inicio insidioso. Los síntomas tienen una aparición gradual a lo largo meses o años, no repentina en cuestión de horas o días.
2. Historia clara de empeoramiento de cognición según informe u observaciones
3. El déficit cognitivo inicial y más prominente queda de manifiesto a partir de la historia y el examen de una de las siguientes categorías:
   i. Presentación amnésica. Es la presentación sindrómica más común de la demencia de Alzheimer. Los déficits deberían incluir deficiencia en el aprendizaje y capacidad para recordar información recientemente adquirida. También debe haber evidencia de disfunción cognitiva en por lo menos otro campo cognitivo, tal como se ha definido anteriormente.
   ii. Presentaciones no amnésicas:
      1. Presentación de lenguaje: los déficits más prominentes se observan a la hora de encontrar la palabra adecuada, pero los déficits en otros ámbitos cognitivos también deben estar presentes.
      2. Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes se observan en la cognición espacial, incluyendo agnosia de objetos, dificultad a la hora de reconocer caras, simultagnosia y alexia. Debe haber déficits en otros ámbitos cognitivos.
      3. Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son limitación de razonamiento, juicio, y resolución de problemas. Debe haber déficits en otros ámbitos cognitivos.
      4. El diagnóstico de probable demencia de Alzheimer no debe ser aplicado cuando exista evidencia de:
         i. Enfermedad cerebrovascular concomitante sustancial definido por una historia de apoplejía temporalmente relacionada con el inicio o empeoramiento de la discapacidad cognitiva; o la presencia de múltiples (o extendidos) infartos o carga de hiperintensidad de materia blanca; o
         ii. Características básicas de demencia con cuerpos de Lewy distinta a la propia demencia; o
         iii. Características prominentes de afasia progresiva semántica variante primaria o afasia progresiva primaria variante no fluida/agramática; o
         iv. Evidencia de otra enfermedad neurológica concurrente, activa, o de una comorbilidad médica no neurológica o empleo de medicación que pueda tener un efecto sustancial sobre la cognición.

cador pueden ser juzgados como claramente positivos, claramente negativos, o indeterminados). La nueva categoría de investigación de posible demencia de Alzheimer con evidencia del proceso patofisiológico de Alzheimer está destinada a personas que cumplen criterios clínicos para una demencia distinta a la enfermedad de Alzheimer pero que tienen una evidencia de biomacador claramente positiva *(pre mortem)* o evidencia neuropatológica *(post mortem)* del proceso patofisiológico de Alzheimer, incluyendo tanto evidencia de amiloidosis como evidencia de degeneración neuronal. Esto no excluye que también pueda estar presente una segunda condición patofisiológica.

## Actuación sobre los amiloides como futuro tratamiento de modificación de la enfermedad de Alzheimer

El destino probable de los sujetos con amiloidosis asintomática (fase I presintomática de la enfermedad de Alzheimer) o cambios cognitivos con neurodegeneración temprana (fase II de la enfermedad de Alzheimer, MCI) significa que cada vez se hace más urgente la intervención en este trastorno de manera más precoz, cuando los cambios del cerebro están presentes sin un declive cognitivo abierto o, ciertamente, antes de que se establezca la demencia. Dado que casi todos los candidatos para el desarrollo de fármacos para el Alzheimer actúan sobre algún aspecto de la cascada de amiloide, los biomarcadores tienen el potencial para trabajar codo con codo no solo en la realización de un diagnóstico precoz potencialmente en la primera o segunda fase de esta enfermedad para así identificar qué pacientes tratar con un agente específico de un mecanismo de acción determinado, sino también para demostrar objetivamente si la progresión de la enfermedad se ralentiza, se detiene, o incluso si se invierte mediante nuevos tratamientos que interfieran con la amiloidosis. Desde el punto de vista de la práctica clínica actual, el valor de la información que pueden aportar los biomarcadores tiene que ser contrapuesto con sus costes, con los efectos secundarios de la radioactividad, con la invasividad de la punción lumbar, la disponibilidad de tecnología especializada y, por supuesto, con los costes psicológicos del aprendizaje sobre la patología cerebral del Alzheimer; y los posibles pronósticos clínicos en un momento en el que no hay cura o incluso ninguna terapia que detenga o ralentice la progresión de este trastorno. Así, la utilidad principal, actual, de la detección precoz reforzada con biomacador de la enfermedad de Alzheimer es la de identificar a los sujetos con alto riesgo de progresión a demencia, su participación en ensayos clínicos de nuevos ensayos de fármacos y especialmente en pruebas de nuevos fármacos para diversas terapias antiamiloides.

**Inmunizaciones Aβ como tratamiento potencial de modificación de la enfermedad de Alzheimer**

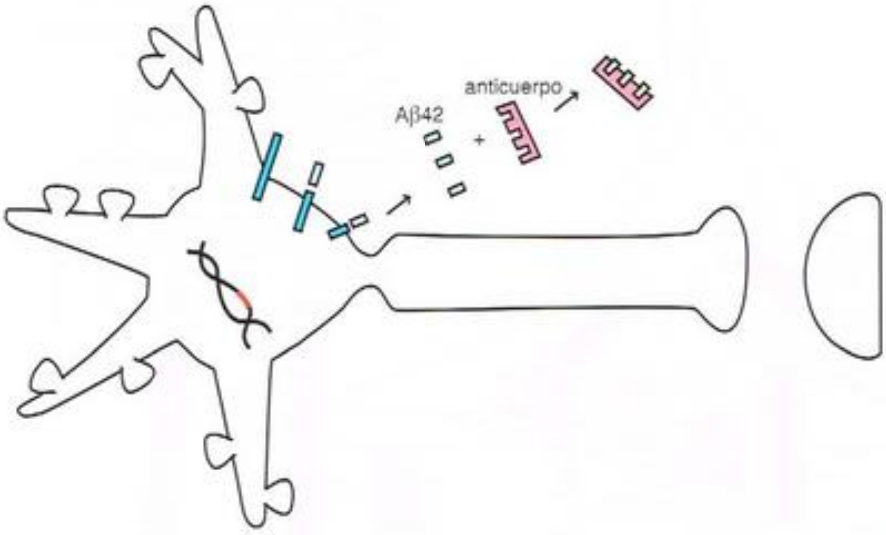



**Figura 13-14. Futuros tratamientos: inmunizaciones β-amiloide.** Un futuro tratamiento potencial para la enfermedad de Alzheimer es una vacuna que inmuniza contra β-amiloide, lo que podría no solo ralentizar el declive cognitivo sino también, quizá, eliminar las placas ya formadas.

## Vacunas e inmunoterapia

La búsqueda de una vacuna para la enfermedad de Alzheimer tiene un gran atractivo, pero su desarrollo clínico tiene sus más y sus menos. La inmunización del cuerpo al β-amiloide podría teóricamente no solo ralentizar o detener la progresión del declive cognitivo sino también, mediante la eliminación de las placas ya formadas, potencialmente, mejorar la función cognitiva. Los test positivos de vacunas de amiloide en animales produjeron los primeros ensayos clínicos que mostraban evidencia no solo de estabilización de la memoria en pacientes con Alzheimer sino, quizá más importante, que las placas de amiloide eran eliminadas (Figura 13-14). Sin embargo, la primera vacuna para el péptido Aβ (AN1792) causó inflamación cerebral (meningoencefalitis) en el 6% de casos en fase II, y se tuvo que detener los ensayos. Otros ensayos de inmunoterapia incluyen una inmunización pasiva con anticuerpos contra el péptido Aβ. Sin embargo, los resultados con el bapineuzumab (anticuerpo monoclonal de ratón humanizado contra la porción terminal de Aβ), el solanezumab (anticuerpo monoclonal de ratón humanizado contra la porción media de Aβ) y otros (crenezumab) hasta ahora solo han arrojado resultados decepcionantes en ensayos clínicos. También hay ensayos clínicos de inmunización pasiva con la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) con la esperanza de que pudiera contener anticuerpos de producción natural con el β-amiloide y fomentar así la eliminación de β-amiloide del cerebro. Han sido notificados algunos resultados sorprendentemente positivos para detener el declive de la función cognitiva con IVIG, aunque son necesarios más ensayos en esta línea.

## Inhibidores de la γ-secretasa

Otra estrategia para bloquear la formación de placas de amiloide es inhibir la enzima γ-secretasa (Figura 13-15). Hay varios inhibidores de la γ-secretasa (GSIs) en desarrollo clínico. Sin embargo, llama la atención que el semagacestat (LY450139) tuvo que ser retirado de los ensayos clínicos por motivos de seguridad, concretamente porque este agente en realidad limitaba la cognición y la función *más* que el placebo y también aumentaba la incidencia de cáncer de piel. El futuro de esta estrategia ahora está en tela de juicio. Lo que resulta confuso sobre las averiguaciones con el semagacestat es que había demostrado actuar con éxito sobre la enzima γ-secretasa y reducir la producción de Aβ de una forma dependiente de dosis, pero esto no pudo traducirse en beneficios clínicos. Un mecanismo de toxicidad del semagacestat puede ser el hecho del que muchos GSIs también inhiben otras proteasas, especialmente una llamada Notch, que participa en las vías de muerte celular dividiendo rápidamente las células, lo que podría haber causado el efecto secundario de cáncer de piel. Serían necesarios futuros GSIs selectivos para γ-secretasa y no para Notch para poder hacer avanzar este objetivo en la enfermedad de Alzheimer.

**Inhibidores de gammasecretasa y moduladores de gamma-secretasa (agentes reductores amiloide selectivos) como tratamientos potenciales de modificación de la enfermedad de Alzheimer**

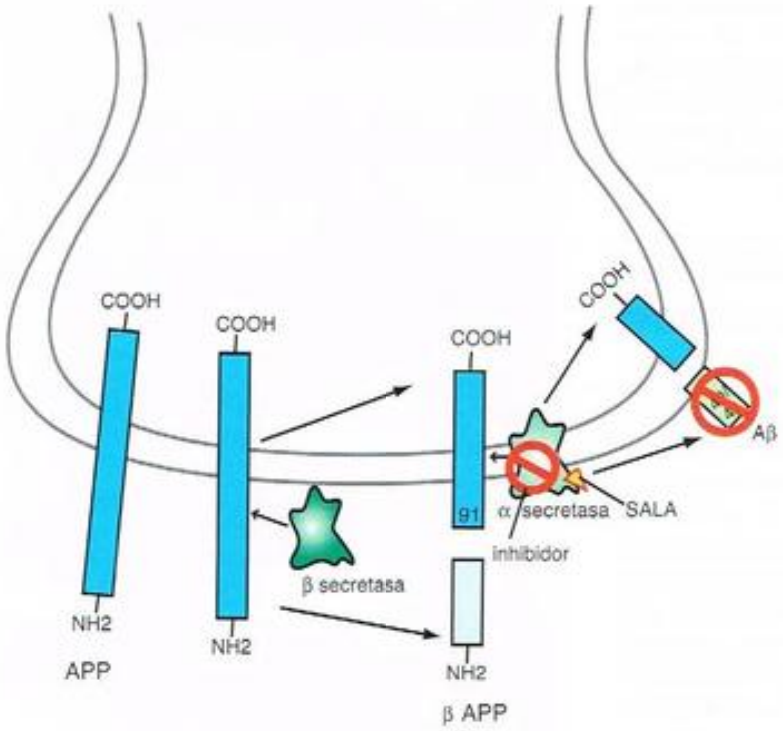



**Figura 13-15. Inhibidores y moduladores de la gammasecretasa.** La forma en la que la proteína precursora del amiloide (PPA) es procesada puede determinar si un individuo desarrolla o no la enfermedad de Alzheimer: de esta manera, un fármaco que actúe sobre este proceso podría prevenir o tratar la enfermedad. La enzima gammasecretasa se encarga de escindir péptidos transmembrana provocando, en algunos casos, la liberación de péptidos tóxicos (sobre todo los Aβ-42).
La inhibición de esta enzima podría prevenir la formación de estos péptidos tóxicos, al igual que su modulación con agentes reductores amiloide selectivos (SALAs).

## Inhibidores de la β-secretasa

Los inhibidores de la enzima β-secretasa han sido difíciles de sintetizar, aunque algunos compuestos como SCH 1381252, CTS21666 y otros están avanzando en su desarrollo clínico y sus resultados son esperados con expectación por su teórica promesa como mecanismo para impedir la formación de β-amiloide (Figura 13-16).

# Actuación sobre la acetilcolina como tratamiento sintomático actual de la enfermedad de Alzheimer

## La acetilcolina y la base farmacológica de los tratamientos de colinesterasa para la demencia

Muchos de los tratamientos sintomáticos actuales de la demencia se fundamentan en el incremento de la disponibilidad del neurotransmisor acetilcolina. Antes de tratar con detalle estos tratamientos, revisaremos la farmacología de la acetilcolina.

La acetilcolina se forma en las neuronas colinérgicas a partir de dos precursores: colina y acetilcoenzima A (AcCoA) (Figura 13-17). La colina procede de la dieta y de los recursos intraneuronales; la AcCoA se forma a partir de la glucosa en la mitocondria de la neurona. Estos dos sustratos interaccionan con la enzima acetilcolintransferasa (ACT) para dar lugar al neurotransmisor acetilcolina (ACh).

La acción de la ACh es finalizada por una de estas dos enzimas: acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE), a veces llamada "pseudocolinesterasa" o "colinesterasa no específica" (Figura 13-18). Ambas enzimas transforman la ACh en colina, que a continuación es devuelta a la presinapsis de la neurona colinérgica para resintetizar ACh (Figura 13-18). Aunque ambas enzimas (AChE y BuChE) pueden metabolizar ACh, hay ciertas diferencias como la codificación en diferentes genes, la distinta distribución tisular y los patrones de sustrato. Puede haber también diferencias clínicas a la hora de lograr la inhibición de estas dos enzimas. En el cerebro hay altos niveles de AChE, especialmente en neuronas que reciben conexiones co-

**Inhibidores de betasecretasa como tratamientos potenciales de modificación de la enfermedad de Alzheimer**

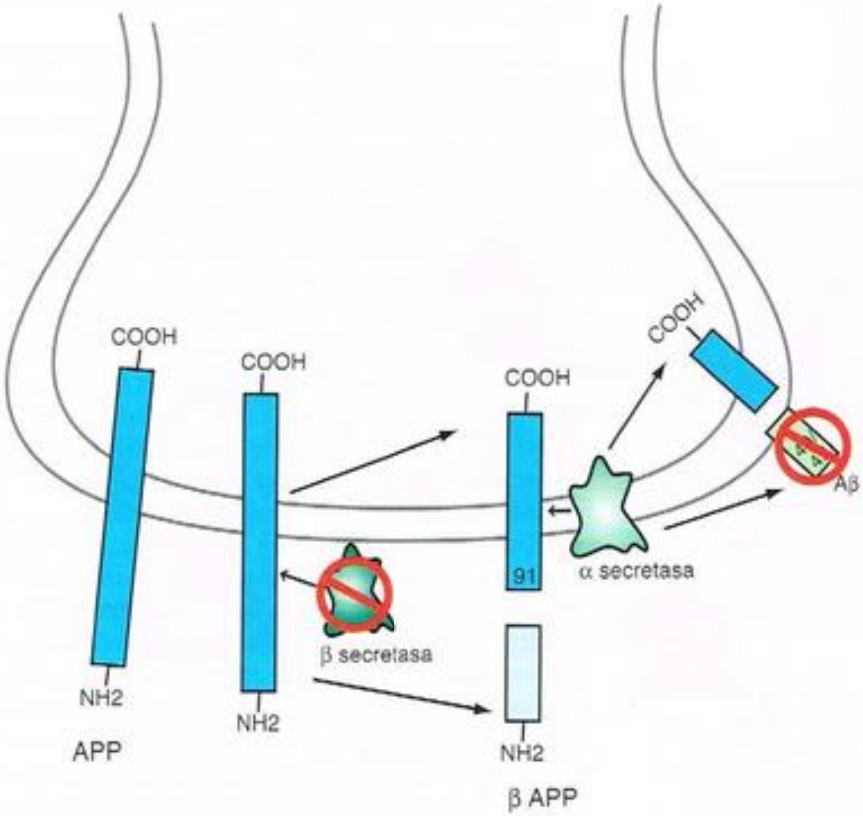



**Figura 13-16. Inhibidores de la beta-secretasa.** La forma en que la proteína precursora del amiloide (PPA) es procesada puede determinar si un individuo desarrolla la enfermedad de Alzheimer o no; de esta manera, un fármaco que actúe sobre este proceso podría prevenir o tratar la enfermedad. La enzima β-secretasa corta la PPA en una localización concreta situada fuera de la membrana, dando lugar a dos péptidos: β-PPA, que es soluble; y un péptido de 91 aminoácidos, que permanece en la membrana. A continuación, la γ-secretasa corta este último péptido incrustado en la membrana: esto libera péptidos Aβ de 40, 42 o 43 aminoácidos, que son tóxicos. La inhibición de la β-secretasa podría impedir la formación de péptidos tóxicos.

linérgicas (Figura 13-18). La BuChe está presente en el cerebro también, especialmente en las células gliales (Figura 13-18). Como se expondrá después, algunos inhibidores de la colinesterasa inhiben específicamente a la AChE, mientras otros inhiben ambas enzimas. Se cree que la enzima clave para inactivar a la ACh en las sinapsis colinérgicas es la AChe (Figura 13-18), aunque la BuChE puede adoptar un papel más importante si la ACh se difunde hasta la glía. La AChE está presente también en el intestino, músculo esquelético, glóbulos rojos, linfocitos y plaquetas. La BuChE se puede encontrar en el intestino, plasma, músculo esquelético, placenta e hígado; con menor frecuencia, en algunas neuronas específicas y en placas de amiloide.

La ACh liberada desde por las neuronas del SNC es destruida demasiado rápidamente, y prácticamente en su totalidad por la AChE, como para que pueda ser devuelta a la presinapsis de la neurona; sin embargo, la colina que se forma de la metabolización de la Ach es fácilmente transportada al terminal nervioso colinérgico presináptico por un transportador parecido al de otros neurotransmisores, como ya se ha expuesto para las neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Una vez en el terminal nervioso presináptico, se puede reciclar con la síntesis de nueva ACh (ver Figura 13-18). Tras la síntesis en la neurona presináptica, la ACh es almacenada en el interior de las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de ACh (VAChT), análogo al transportador vesicular para otras monoaminas y otros neurotransmisores.

Hay numerosos receptores para la ACh (Figuras 13-19 y 13-20). Los subtipos principales son los receptores colinérgicos de los subtipos nicotínico y muscarínico. Clásicamente, los receptores muscarínicos eran los estimulados por el alcaloide fúngico muscarina y los receptores nicotínicos por el alcaloide del tabaco nicotina. Los receptores nicotínicos se caracterizan por ser todos canales iónicos de tipo excitador, regulados por ligando, de inicio rápido y que pueden ser bloqueados por curare. Los receptores de tipo muscarínico, en cambio, están acoplados a la proteína G y pueden ser excitadores o inhibidores; la mayoría son bloqueados por la atropina, la escopolamina y otros conocidos "anticolinérgicos" expuestos a lo largo de esta obra. Tanto los receptores nicotínicos como los muscarínicos han sido subdivididos posteriormente en numerosos subtipos de receptores.

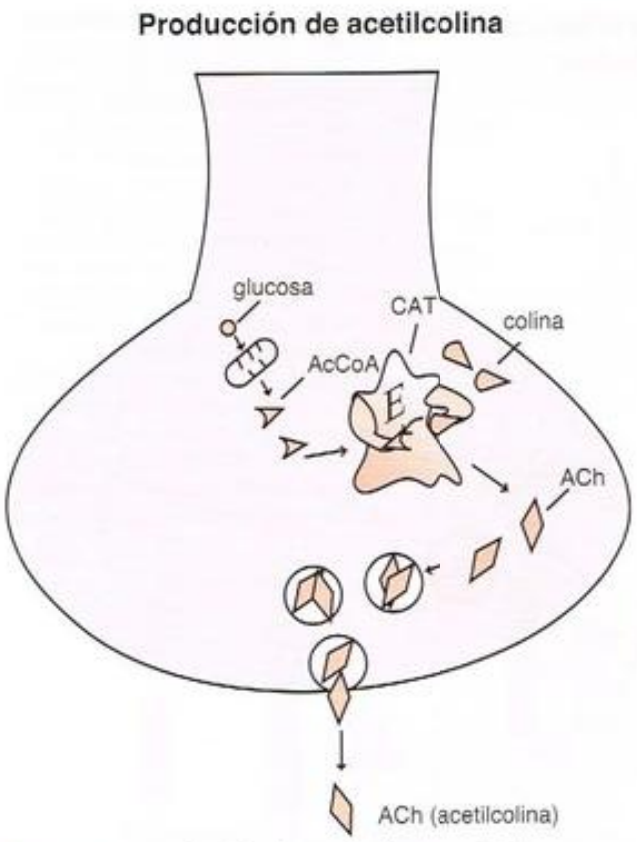



**Figura 13-17. Producción de acetilcolina.** La acetilcolina se forma cuando dos precursores –colina y acetil coenzima A (AcCoA)– interactúan con la enzima sintética colina acetiltransferasa (CAT). La colina se deriva de fuentes alimentarias e intraneuronales y la AcCoA está hecha de glucosa de la mitocondria de la neurona.

Los subtipos de receptores muscarínicos incluyen al bien conocido subtipo postsináptico M1, que parece ser la clave para la regulación de algunas de las funciones de la memoria mediante la acción de la ACh en las sinapsis colinérgicas (Figura 13-19). El subtipo M2 es presináptico y actúa como autorreceptor, bloqueando la liberación de ACh cuando el receptor es activado por aumento de los niveles de la misma en la sinapsis (Figura 13-19). Las funciones de otros subtipos de receptores muscarínicos aún están en investigación, como el subtipo M3, que también se expresa fuera del cerebro y podría mediar algunos de los efectos secundarios periféricos de ciertos anticolinérgicos

Se han hallado subtipos de receptores nicotínicos en el cerebro diferentes a los encontrados en otros tejidos, como el musculoesquelético y el tejido ganglionar. Dos de los receptores colinérgicos nicotínicos más importantes encontrados en el SNC son el subtipo con $\alpha_7$, y el subtipo con $\alpha_4$ y $\beta_2$ (Figura 13-20). El subtipo $\alpha_4\beta_2$ es postsináptico y juega un importante papel en la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*. Se cree que es el objetivo principal de la nicotina de los cigarrillos, contribuyendo de esta manera a las propiedades reforzadoras y adictivas del tabaco. Los subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ se exponen con mayor detalle en el Capítulo 14 sobre abuso de drogas.

Los receptores colinérgicos $\alpha_7$-nicotínicos pueden ser tanto presinápticos como postsinápticos (Figuras 13-20 y 13-21). Cuando se encuentran en la postsinapsis, median importantes funciones cognitivas en el córtex prefrontal. Cuando se hallan en la presinapsis de las neuronas colinérgicas, parecen mediar una "alimentación hacia delante" del proceso de liberación de neurotransmisor de forma que la propia ACh facilita su liberación ocupando los receptores presinápticos nicotínicos $\alpha_7$ (Figura 13-20). Además, los receptores nicotínicos $\alpha_7$ están presentes en neuronas que liberan otros neurotransmisores, como las neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas (Figura 13-21). Cuando la ACh se difunde más allá de la sinapsis colinérgica para ocupar estos heterorreceptores presinápticos, facilita la liberación de neurotransmisores en estas localizaciones (por ej. dopamina y glutamato) (ver Figura 13-21).

Tal y como se ha descrito para otros canales iónicos regulados por ligandos, como es el caso del receptor $GABA_A$ o el receptor NMDA, parece que los receptores colinérgicos nicotínico, también de apertura ligando-dependientes, están regulados por moduladores alostéricos (Figura 13-22). Han sido identificados a nivel cerebral moduladores alostéricos positivos (MAPs) para el receptor colinérgico nicotínico; de hecho, el inhibidor de colinesterasas galantamina tiene un segundo mecanismo de acción terapéutico como MAP para receptores nicotínicos, como se describirá para este agente más adelante.

Las principales vías colinérgicas están ilustradas en la Figuras 13-23 y 13-24. Los cuerpos celulares de algunas vías colinérgicas parten del tallo cerebral y se proyectan a muchas regiones cerebrales, incluyendo el córtex prefrontal, prosencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, amígdala, e hipocampo (Figura 13-23). Otras vías colinérgicas tienen sus cuerpos celulares en el prosencéfalo basal, se proyectan al córtex prefrontal, amígdala e hipocampo, y se cree que son especialmente importantes para la memoria (Figura 13-24). Hay otras fibras colinérgicas adicionales en los ganglios basales, que no se ilustran aquí.

## Hipótesis de la deficiencia colinérgica de la amnesia en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Numerosos investigadores han demostrado la existencia de una estrecha relación entre una disfunción colinérgica y una consiguiente alteración de la memoria, sobre todo de la memoria a corto plazo. Por ejemplo, los agentes que bloquean receptores colinérgicos mus-

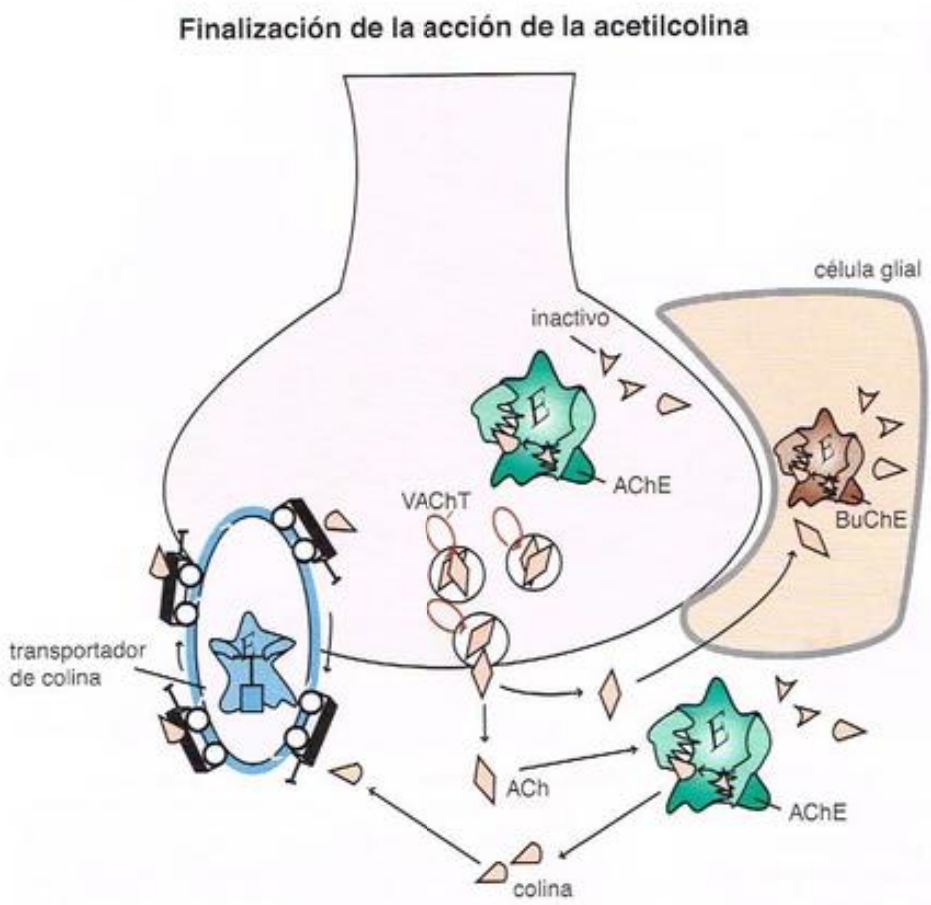



**Figura 13-18. Finalización de la acción de la acetilcolina.** La acción de la acetilcolina puede ser finalizada por dos enzimas diferentes: acetilcolinesterasa(AChE), que está presente intra- y extracelularmente, y butirilcolinesterasa(BuChE), que está particularmente presente en las células gliales. Ambas enzimas convierten la acetilcolina en colina, que es después transportada fuera de la hendidura sináptica y de vuelta a la neurona presináptica mediante el transportador de colina. Una vez dentro de la neurona presináptica, la colina puede ser reciclada en acetilcolina y después almacenada en vesículas por el transportador vesicular de acetilcolina (VAChT).

carínicos (como la escopolamina) pueden provocar alteraciones de la memoria en voluntarios sanos que son similares a los trastornos de la memoria presentes en la enfermedad de Alzheimer. Incrementando la neurotransmisión colinérgica con inhibidores de las colinesterasas no solo se revierten las alteraciones de la memoria inducidas por la escopolamina en voluntarios sanos, sino que también se potencia la memoria en pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer. Tanto en estudios con animales como en humanos se ha demostrado que el núcleo basal de Meynert en la base del prosencéfalo es el mayor centro de neuronas colinérgicas que se proyecta por todo el córtex (Figura 13-24). Estas neuronas tienen un papel principal en la formación de la memoria. Se sospecha que la disfunción de la memoria a corto plazo en pacientes con enfermedad de Alzheimer es debida a la degeneración de este grupo concreto de neuronas colinérgicas. Otras neuronas colinérgicas, como las del estriado y aquellas que proyectan desde el área tegmental lateral, no están involucradas en los trastornos de la memoria en la enfermedad de Alzheimer.

## Inhibidores de la colinesterasa

### General

Hasta el momento, la manera más eficaz de potenciar la función colinérgica en pacientes con enfermedad de Alzheimer y mejorar la memoria ha sido la inhibición de la destrucción de ACh mediante el bloqueo de la enzima acetilcolinesterasa (Figura 13-18). Esto causa una acumulación de Ach porque esta no puede ser destruida por la acetilcolinesterasa. De ello, resultan diversas acciones a nivel clínico, desde el refuerzo de la memoria, en algunos pacientes hasta el ralentización del declive funcional durante meses, más que la mejora de la memoria. Dado que los agentes colinérgicos requieren de la existencia de receptores colinérgicos postsinápticos para mediar los beneficios de un *input* colinérgico potenciado farmacológicamente, podrían ser más efectivos en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer, mientras las dianas colinérgicas postsinápticas están todavía presentes. En cambio, en las fases finales de la enfermedad, la degeneración de las neuronas que poseen los receptores postsinápticos para la ACh hace que estos fármacos puedan perder sus beneficios.

**Receptores muscarínicos acetilcolinérgicos**

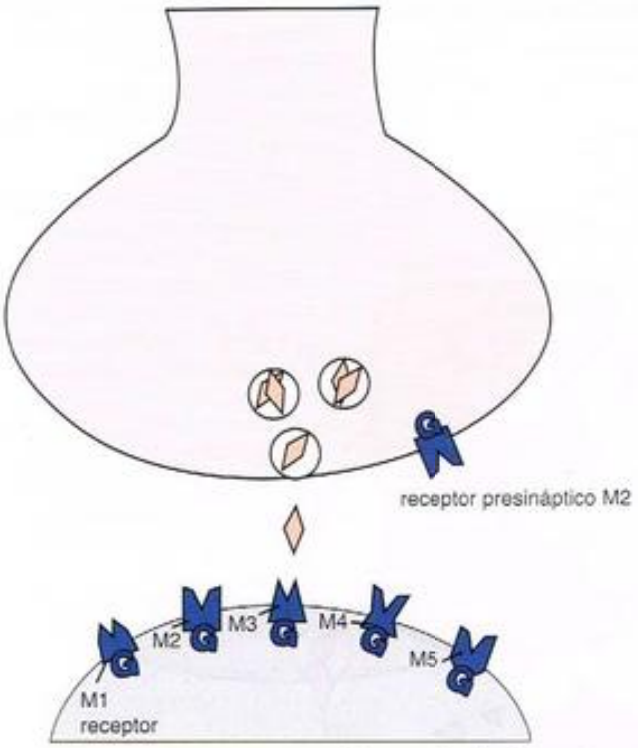



**Figura 13-19. Receptores muscarínicos acetilcolinérgicos.** La neurotransmisión colinérgica puede estar regulada por receptores acetilcolinérgicos muscarínicos acoplados a proteína G, como se muestra aquí. Los receptores muscarínicos 1 ($M_1$) son postsinápticos e importantes en la regulación de la memoria. Los receptores muscarínicos 2 ($M_2$) existen tanto presinápticamente, como autorreceptores, como postsinápticamente. Otros receptores muscarínicos postsinápticos son los $M_3$, $M_4$ y $M_5$.

**Receptores nicotínicos de la acetilcolina**

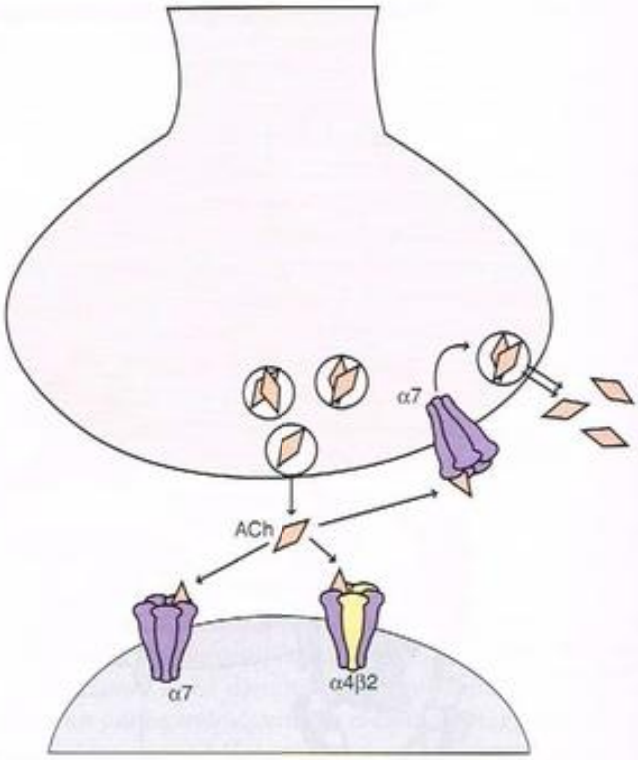



**Figura 13-20. Receptores nicotínicos de la acetilcolina.** Cuando el receptor de acetilcolina está acoplado a canales iónicos de tipo excitador regulados por ligando se conoce como receptor colinérgico nicotínico, tal y como se muestra aquí. Hay múltiples subtipos de receptores según el número de subunidades que contienen. Dos de los más importantes son aquellos que contienen todas las subunidades $\alpha_7$ y aquellos que contienen subunidades $\alpha_4$ y $\beta_2$. Los receptores $\alpha_7$ pueden hallarse en la presinapsis, donde favorecen la liberación de acetilcolina, o en la postsinapsis, donde tienen un importante papel en la regulación de las funciones cognitivas. Los receptores $\alpha_4\beta_2$ son postsinápticos y regulan la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*.

### Donepecilo

Es un inhibidor, reversible, de acción prolongada, selectivo de la acetilcolinesterasa (AChE) sin efecto inhibidor de la butirilcolinesterasa (BuChE) (Figura 13-25). El donepecilo inhibe la AChE en las neuronas colinérgicas pre- y postsinápticas y en otras áreas del SNC, aparte de estas neuronas colinérgicas, donde la enzima está extendida (Figura 13-25A). Sus acciones en el SNC incrementan la disponibilidad de ACh en los lugares habitualmente inervados por neuronas colinérgicas, pero que en el curso de la enfermedad sufren deficiencia de ACh por la muerte de neuronas colinérgicas (Figura 13-25A). El donepezilo, además, inhibe la AChE en la periferia, como en el tracto gastrointestinal, donde puede ocasionar efectos adversos digestivos (Figura 13-25B). El donepezilo es fácil de dosificar y tiene efectos adversos gastrointestinales con frecuencia, pero estos suelen ser, en la mayoría de los casos, transitorios.

### Rivastigmina

Es un inhibidor "pseudoirreversible" (lo que significa que se vuelve reversible en unas horas) y de acción intermedia; no tiene una acción selectiva sobre la AChE con respecto a la BuChE, pero quizá sí sea más selectivo para la AChE en el córtex e hipocampo que sobre la AChE de otras áreas (Figura 13-26A). La rivastigmina, además, inhibe la BuChE en el interior de la glía, lo que puede contribuir de alguna manera a incrementar los niveles de ACh en el SNC (Figura 13-26A). La inhibición de la BuChE en el interior de la glía podría ser incluso más importante en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, ya que desarrollan gliosis tras la muerte neuronal y estas células gliales contienen BuChE; de esta manera, la inhibición de esta enzima tiene una acción favorable en el aumento de disponibilidad de ACh en los receptores colinérgicos mediante este segundo mecanismo. La rivastigmina parece tener un perfil de seguridad y eficacia comparable al del donepecilo aunque puede tener más efectos adversos gastrointestinales cuando se administra de forma oral (Figura 13-26B), en parte debido a su perfil farmacocinético y quizá también debido a la inhibición tanto de la AChE como de la BuChE a nivel periférico (Figura13-26C). Sin embargo, con la formulación transdérmica de rivastigmi-

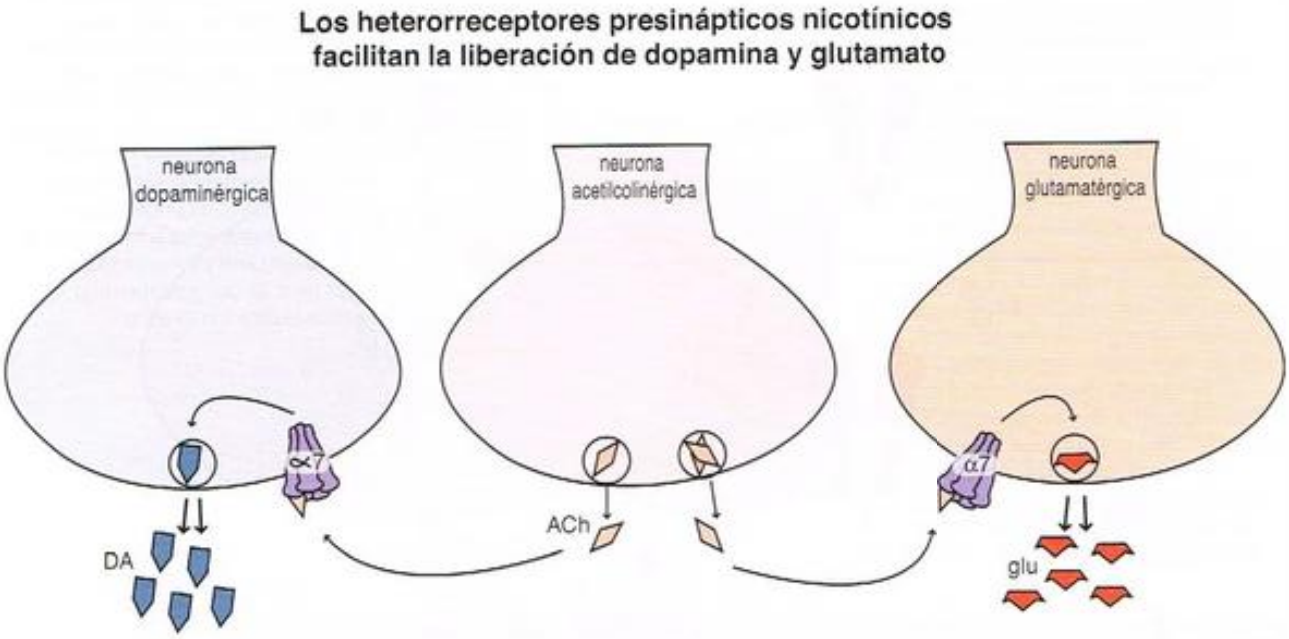



**Figura 13-21. Los heterorreceptores presinápticos nicotínicos facilitan la liberación de dopamina y glutamato.** La acetilcolina (ACh) que se difunde más allá de la sinapsis puede unirse a receptores nicotínicos $\alpha_7$ en neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas, donde estimulan la liberación de estos neurotransmisores.

na, ya disponible, se reducen en gran medida los efectos adversos periféricos en comparación con la administración oral, probablemente por la optimización de la liberación del fármaco y la reducción de los picos de concentración.

### Galantamina

La galantamina es un interesante inhibidor de la colinesterasa que se encuentra en la campanilla blanca y en el narciso. Tiene un mecanismo de acción dual que combina la inhibición de la AChE con la modulación alostérica positiva (MAP) de receptores colinérgicos nicotínicos (Figura 13-27). Teóricamente, la inhibición de la AChE (Figura 13-27A) es potenciada por el segundo mecanismo de acción de la galantamina en los receptores nicotínicos (Figura 13-27B). De esta manera, el incremento de acción de la ACh a nivel de los receptores colinérgicos se logra por inhibición de la AChE y la acción como MAP de la galantamina (Figura 13-27B). Sin embargo, no ha sido demostrado que este, en teoría ventajoso, segundo mecanismo de acción como MAP nicotínico se traduzca en ventajas clínicas.

## Actuación sobre el glutamato

### Hipótesis glutamatérgica de la deficiencia cognitiva en la enfermedad de Alzheimer

Las teorías actuales sugieren que el glutamato se libera en exceso en la enfermedad de Alzheimer, quizá en parte debido a las placas de amiloide neurotóxico y a la formación de ovillos (Figura 13-28). En estado de reposo, el glutamato es habitualmente estable, y el receptor NMDA está fisiológicamente bloqueado por iones de magnesio (Figura 13-28A). Cuando llega una corriente excitadora normal, se libera glutamato (Figura 18-28B). El receptor postsináptico NMDA es un "detector de coincidencia" y permite el flujo de iones dando lugar a tres fenómenos: despolarización de la neurona, a menudo ayudado por la activación de receptores AMPA adyacentes; ocupación del glutamato de su sitio de unión en el receptor NMDA; el cotransmisor glicina ocupa su sitio de unión en el receptor NMDA (Figura 13-28B). Si las placas y ovillos provocan una constante "filtración" de glutamato, esto interferiría con la adecuada sincronización de la neurotransmisión glutamatérgica así como con funciones de memoria y de aprendizaje, pero no necesariamente causando daño neuronal (Figura 13-28C). Teóricamente, con la progresión de la enfermedad, finalmente, el amiloide provoca una liberación de glutamato hasta un nivel tan elevado que se produce un bombardeo tónico del receptor postsináptico que acaba con las dendritas y después con toda la neurona (Figura 13-28C).

### Memantina

El fundamento del uso de la memantina, un antagonista del receptor NMDA, es la reducción de una neurotransmisión glutamatérgica anormalmente aumentada, interfiriendo así en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, mejorando la función cognitiva y enlen-

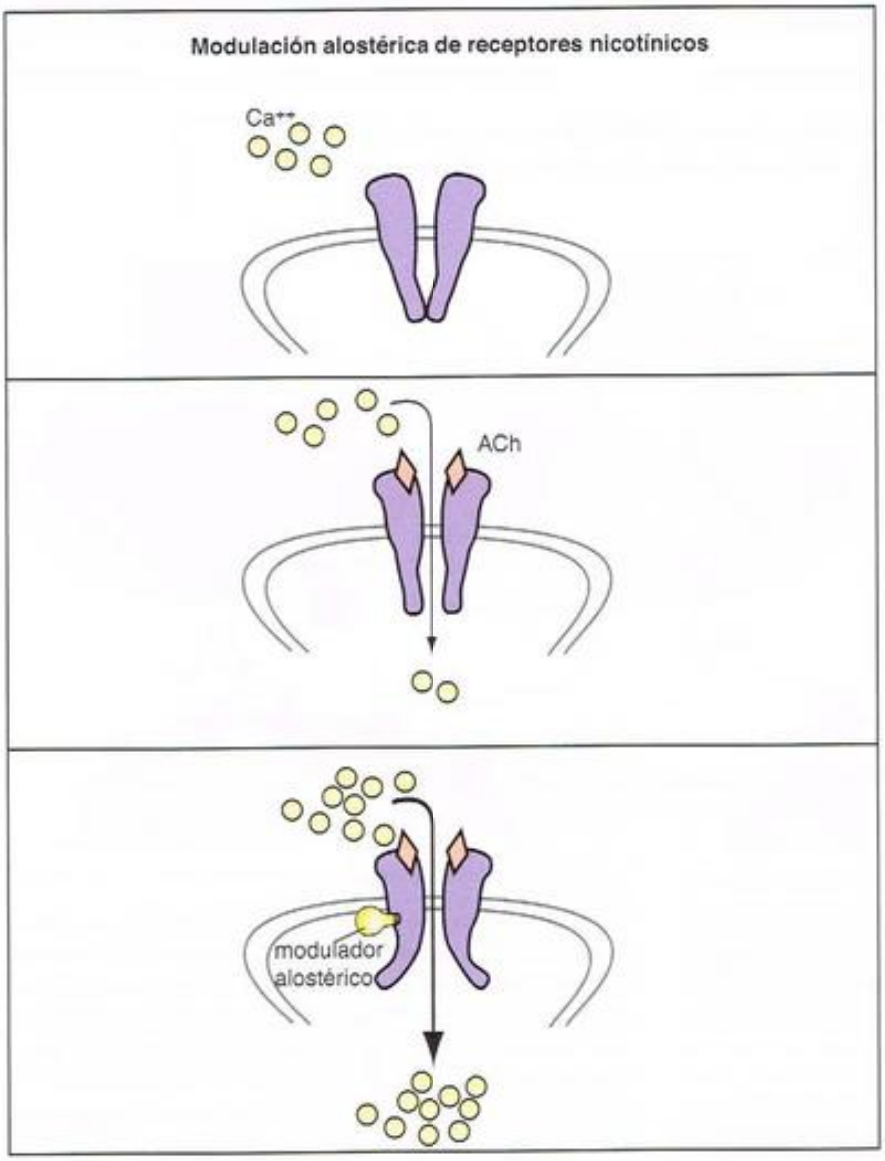



**Figura 13-22. Modulación alostérica de receptores nicotínicos.** Los receptores nicotínicos pueden ser regulados por moduladores alostéricos. Estos receptores son canales iónicos regulados por ligando que controlan el flujo de calcio hacia el interior de la neurona (ilustración superior). Cuando la acetilcolina se une al receptor, se permite el paso de calcio al interior de la neurona (ilustración intermedia). Un modulador alostérico positivo en presencia de acetilcolina incrementa la frecuencia de apertura del canal y así se produce un mayor paso de calcio dentro de la neurona (ilustración inferior).

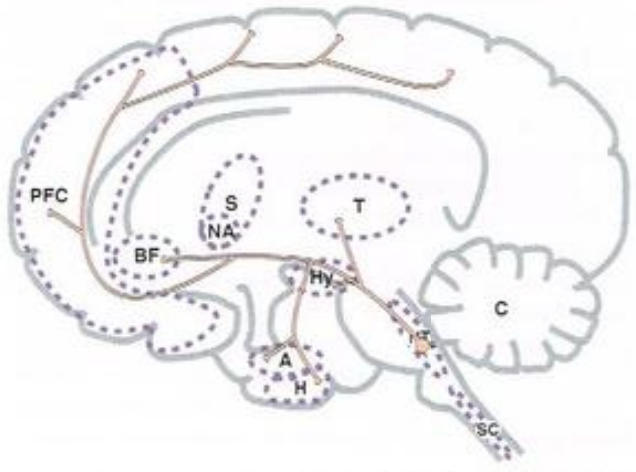



**Figura 13-23. Proyecciones colinérgicas desde el tallo cerebral.** Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas se encuentran en el tallo cerebral y se proyectan a muchas áreas cerebrales diferentes incluyendo el córtex prefrontal (PFC), prosencéfalo basal (BF), tálamo (T), hipotálamo (Hy), amígdala (A) e hipocampo (H).

**Proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal**

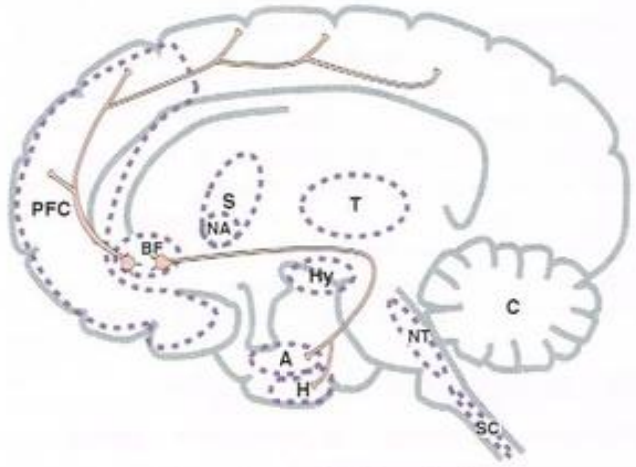



**Figura 13-24. Proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal.** Otras neuronas colinérgicas se proyectan desde el prosencéfalo basal (BF) al córtex prefrontal (PFC), amígdala (A) e hipocampo (H). Se cree que son importantes para la memoria.

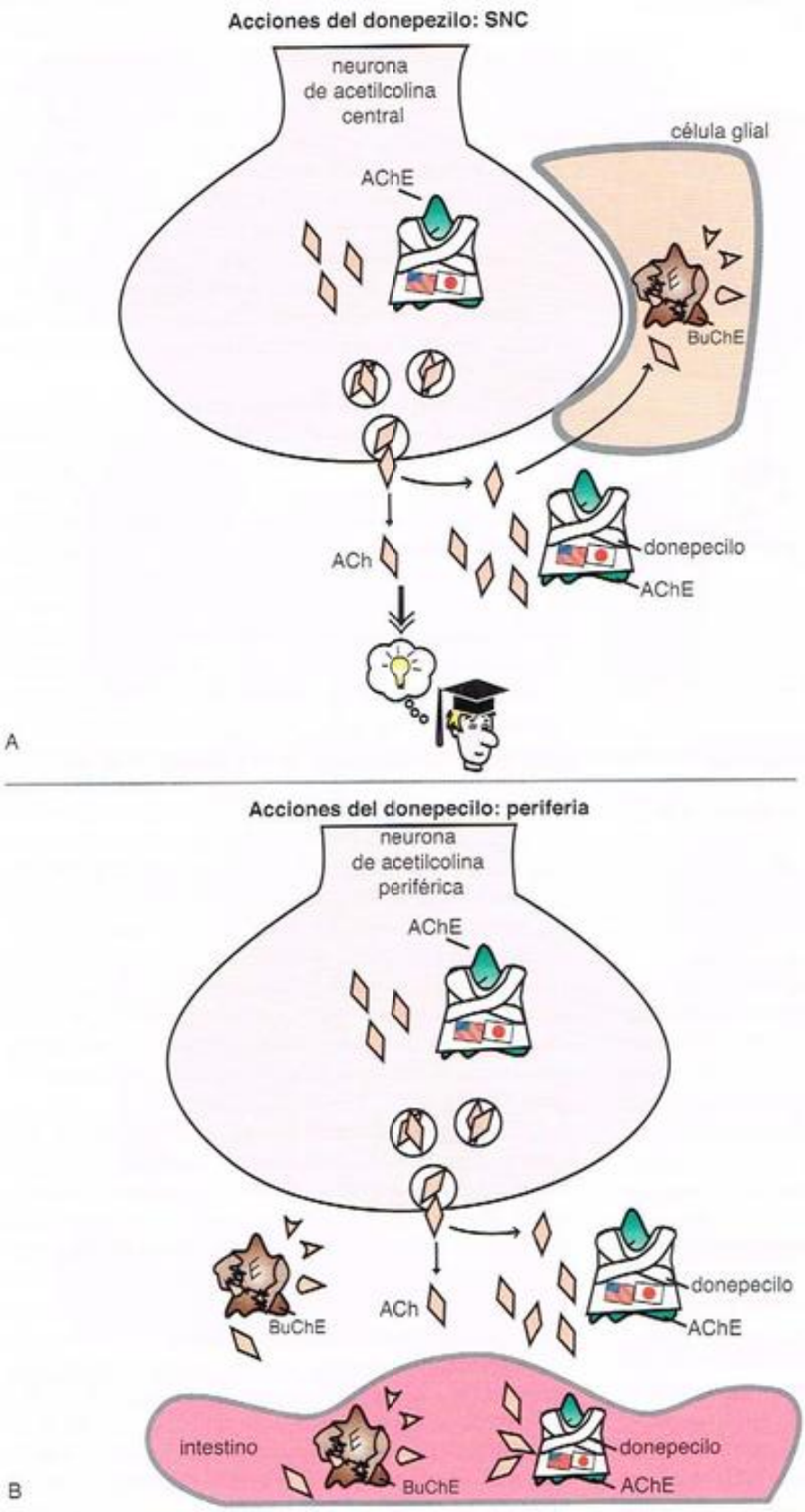



**Figura 13-25. Acciones del donepecilo.** El donepezilo inhibe la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que está presente tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricamente. (A) Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para la regulación de la memoria; así, en el SNC, el incremento de acetilcolina provocado por el bloqueo de la AChE contribuye a mejorar el funcionamiento cognitivo. (B) Las neuronas colinérgicas periféricas del intestino están implicadas en los efectos gastrointestinales; de esta forma, el aumento de acetilcolina periférica causada por el bloqueo de la AChE puede contribuir a producir efectos secundarios gastrointestinales. Aquí, el donepecilo está representado con una camisa de fuerza con las banderas de EE. UU. y Japón (los países fabricantes).

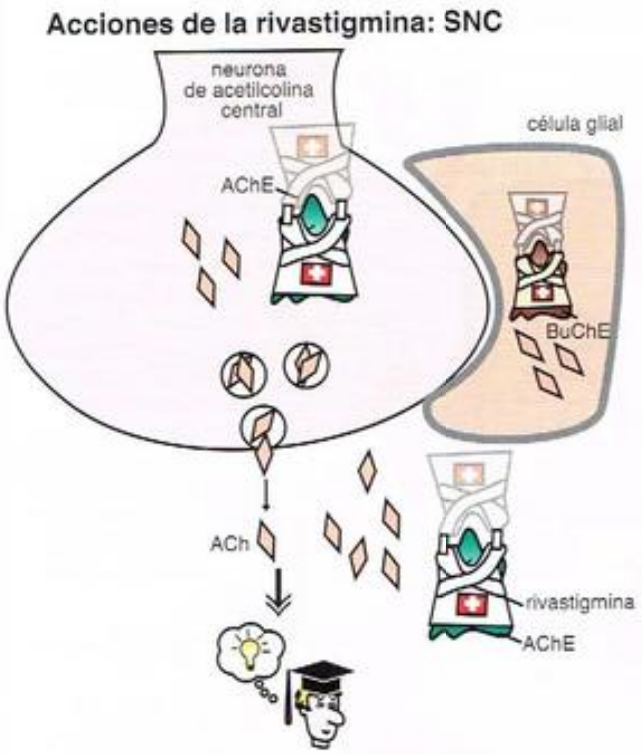



**Figura 13-26A. Acciones de la rivastigmina, parte 1.** La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), ambas presentes en el SNC y periféricamente. Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para regular la memoria; de manera que el aumento de acetilcolina en el SNC, mediante el bloqueo de la AchE, contribuye a mejorar la función cognitiva. Concretamente, la rivastigmina parece inhibir selectivamente la AChE en el córtex e hipocampo –dos regiones importantes para la memoria– en comparación a otras regiones cerebrales. El bloqueo de la BuChE por la rivastigmina en la glía podría contribuir a incrementar aún más los niveles de acetilcolina. Aquí, la rivastigmina viene representada con dos iconos de camisas de fuerza unidas, una para acetilcolinesterasa y otra para butirilcolinesterasa, con la bandera de Suiza, que es el país fabricante.

teciendo el ritmo de empeoramiento a lo largo del curso de la enfermedad. El bloqueo crónico de los receptores NMDA interfiere en la formación de la memoria y la neuroplasticidad. ¿Cómo podemos disminuir este excesivo y sostenido, aunque bajo, nivel excitotóxico, de activación de los receptores NMDA antes de que interfiera con los procesos de aprendizaje, memoria y neuroplasticidad sin inducir un estado esquizofreniforme?

La solución parece estar en interferir en la neurotransmisión glutamatérgica mediada por NMDA con un antagonista NMDA débil (de baja afinidad), que realiza su acción tapando el canal iónico en el mismo lugar en el que el ión magnesio normalmente lo bloquea en estado de reposo. La memantina es un antagonista del receptor NMDA, en conformación de canal abierto, no competitivo con afinidad baja a moderada, dependiente de voltaje y con cinética rápida de bloqueo y desbloqueo. Lo que es una manera sofisticada de decir que bloquea solo el canal iónico del receptor NMDA cuando está abierto. Por eso se dice que es un antagonista de canal abierto, cuya apertura depende del voltaje. También es una forma sofisticada de decir que la memantina bloquea el canal abierto rápidamente, pero que esto es revertido fácil y rápidamente si se presenta un flujo muy intenso de glutamato.

Este concepto está ilustrado en la Figura 13-29. En primer lugar, en la Figura 13-29A se muestra el estado de la neurona glutamatérgica durante la excitotoxicidad en el Alzheimer. Aquí, cantidades excesivas de glutamato, de forma constante y tónica, son liberadas continuamente interfiriendo con el estado de reposo normal de la neurona glutamatérgica (como se muestra en la Figura 13-28A) lo que dificulta las funciones de la memoria, del aprendizaje de nueva información y de la plasticidad normal de la neurona. Finalmente, esto conduce a la activación de las enzimas intracelulares que producen radicales libres tóxicos que dañan las membranas de las dendritas postsinápticas y con el tiempo la destrucción de la neurona por completo (Figura 13-29A). Cuando se administra memantina, se bloquea esta liberación tónica de glutamato y la neurona retorna a un nuevo estado de reposo a pesar de la liberación continua de glutamato (Figura 13-29B). Teóricamente, esto detendría la acción perniciosa del exceso de glutamato sobre la actividad fisiológica de la neurona glutamatérgica en reposo, mejorando así la memoria; además, esto frenaría también la acción neurotóxica del exceso de glutamato, enlenteciendo la tasa de muerte neuronal que se asocia al empeoramiento cognitivo en la enfermedad Alzheimer (Figura 13-29B).

Sin embargo, al mismo tiempo, la memantina no bloquea el receptor NMDA de manera tan efectiva como para detener completamente la neurotransmisión de glutamato en las sinapsis (Figura 13-29C). Es decir, cuando se libera transitoriamente una ráfaga de forma fásica de glutamato (neurotransmisión glutamatérgica normal), tiene lugar una despolarización que revierte el bloqueo de la memantina hasta que esta finaliza (Figura 13-29C). Por este motivo, la memantina no tiene los efectos psicomiméticos de otros antagonistas NMDA más potentes como la PCP (fenciclidina) y la quetamina, y no impide el aprendizaje de nueva información o la capacidad para la neurotransmisión normal cuando esta es necesaria (Figura 13-29C). El bloqueo del receptor NMDA por la memantina se puede

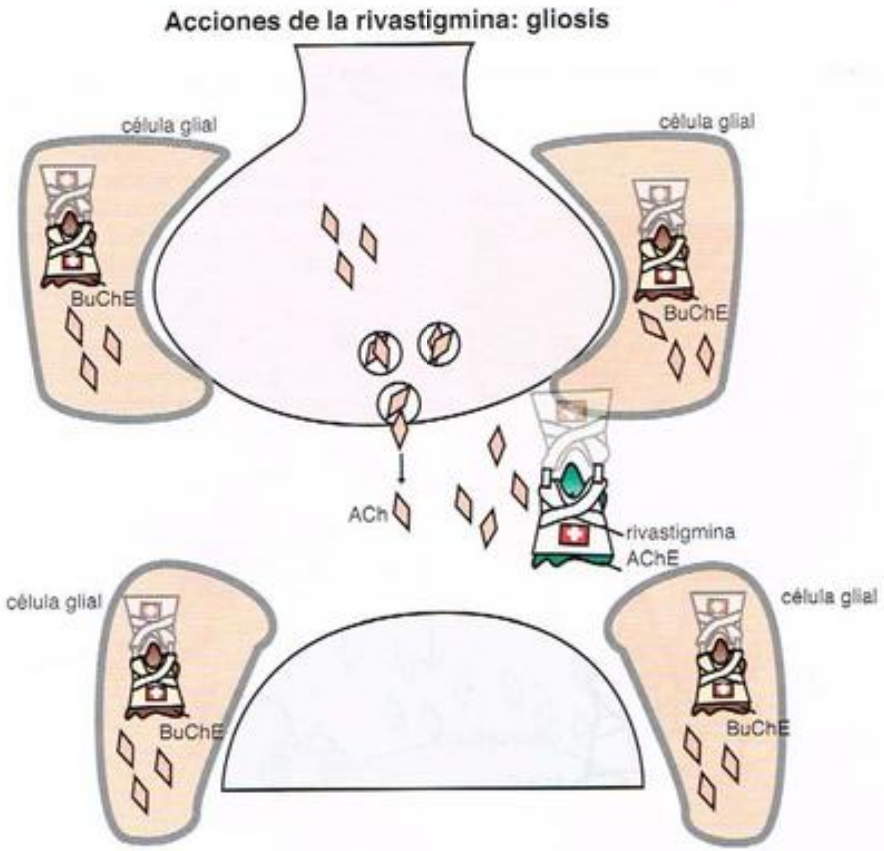



**Figura 13-26B. Acciones de la rivastigmina, parte 2.** La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), que están presentes tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricamente. La inhibición de la BuChE puede ser más importante en estadios más avanzados de la enfermedad, ya que al haber más neuronas muertas se producen fenómenos de gliosis y la actividad de la BuChE se incrementa.

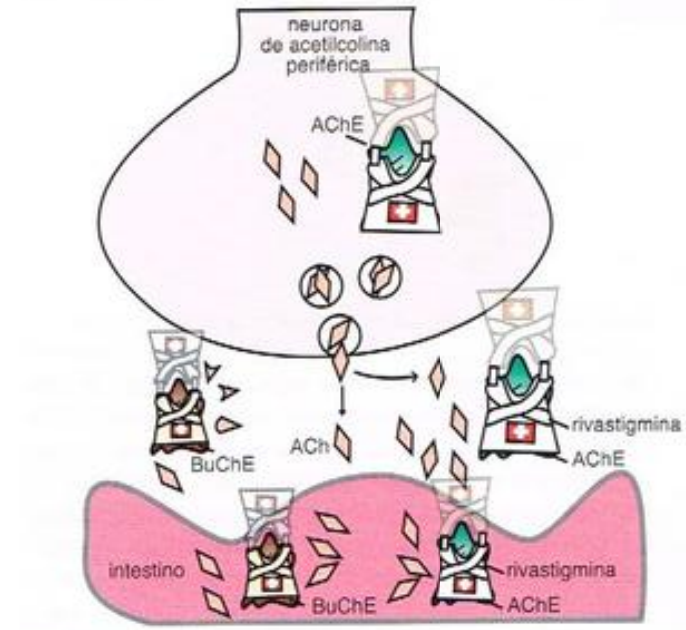



**Figura 13-26C. Acciones de la rivastigmina, parte 3.** La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), que están presentes tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricamente. Las neuronas colinérgicas periféricas del intestino están implicadas en los efectos adversos gastrointestinales; así, el aumento de la acetilcolina periférica causado por el bloqueo de AChE y BuChE podría contribuir a efectos secundarios gastrointestinales.

considerar como una especie de "magnesio artificial", más eficaz que el bloqueo fisiológico por el mismo magnesio, que es sobrepasado por la liberación de corrientes excitotóxicas de glutamato, pero menos efectivo que el producido por la PCP y la quetamina, de manera que no se cierra completamente la neurotransmisión del sistema glutamatérgico. Algo así como tener tu propia tarta y, además, comértela.

La memantina tiene además propiedades antagonistas sigma y antagonistas $5HT_3$ débiles, aunque no está claro cómo estas acciones pueden contribuir en la enfermedad de Alzheimer. Al tener un mecanismo de acción en la enfermedad de Alzheimer tan diferente a los inhibidores de la colinesterasa, la memantina es administrada habitualmente de forma concomitante con un inhibidor de la colinesterasa para intentar obtener con ambas estrategias terapéuticas efectos adicionales en estos pacientes.

## Tratamientos para los síntomas psiquiátricos y conductuales en la demencia

La demencia no solo es un trastorno de la memoria, ya que muchos pacientes también asocian diversos síntomas conductuales y emocionales. El tratamiento de la agitación y de la agresividad en la demencia es un área muy controvertida debido al mal uso de psicofármacos, como "camisas de fuerza químicas" para sobresedar al

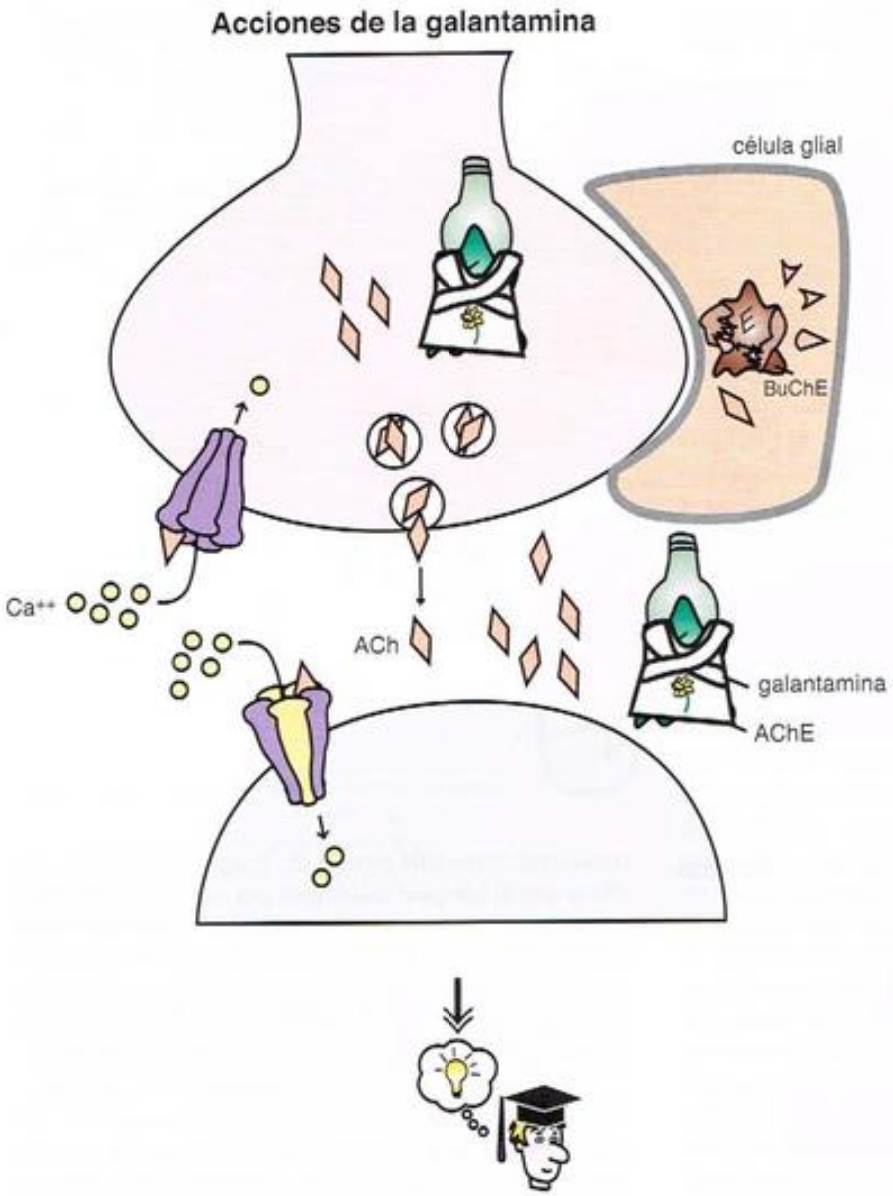



**Figura 13-27A. Acciones de la galantamina, parte 1.** La galantamina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE). Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para la regulación de la memoria de tal manera que en el SNC el aumento de acetilcolina provocado por el bloqueo de la AChE contribuye a la mejoría de la función cognitiva. *Aquí, la galantamina se representa mediante un icono de una camisa de fuerza con una bombilla encima. La camisa de fuerza tiene un narciso delante, dado que la galantamina fue originalmente extraída de los narcisos; la bombilla representa un segundo mecanismo de acción de la galantamina, concretamente la modulación alostérica positiva de los receptores nicotínicos.*

paciente, y por los problemas cardiovasculares e incluso muerte que entrañan el uso de estos fármacos. Los antipsicóticos, por tanto, no están recomendados para su uso en agitación y síntomas conductuales de Alzheimer porque hay escasa evidencia de eficacia a partir de ensayos controlados y porque este grupo de fármacos produce un aumento constatado del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad en pacientes ancianos con demencia.

Actualmente, ninguno de los antipsicóticos atípicos está aprobado por la FDA para estas indicaciones clínicas y todos incorporan advertencias acerca del incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad en esta población. Dado que en la "vida real" el riesgo que implica el no tratar, incluyendo la institucionalización precoz y el peligro de agitación y conductas psicóticas, para el paciente o para terceros, algunos pacientes requerirán tratamiento con antipsicóticos atípicos. En este caso, se prefiere el uso de risperidona a dosis bajas. El clínico debería estar alerta para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad por cuerpos de Lewy antes de prescribir un antipsicótico. Los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy pueden parecer psicóticos, con síntomas predominantemente conductuales, llamativas fluctuaciones del estado clínico y alucinaciones visuales, pero son extremadamente sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales, incluso de los antipsicóticos atípicos, lo que puede provocar graves reacciones que incluso supongan una amenaza vital potencial. Un agente aprobado para el tratamiento de síntomas conductuales de demencia sería una solución muy bien recibida para una gran necesidad no cubierta de estos pacientes.

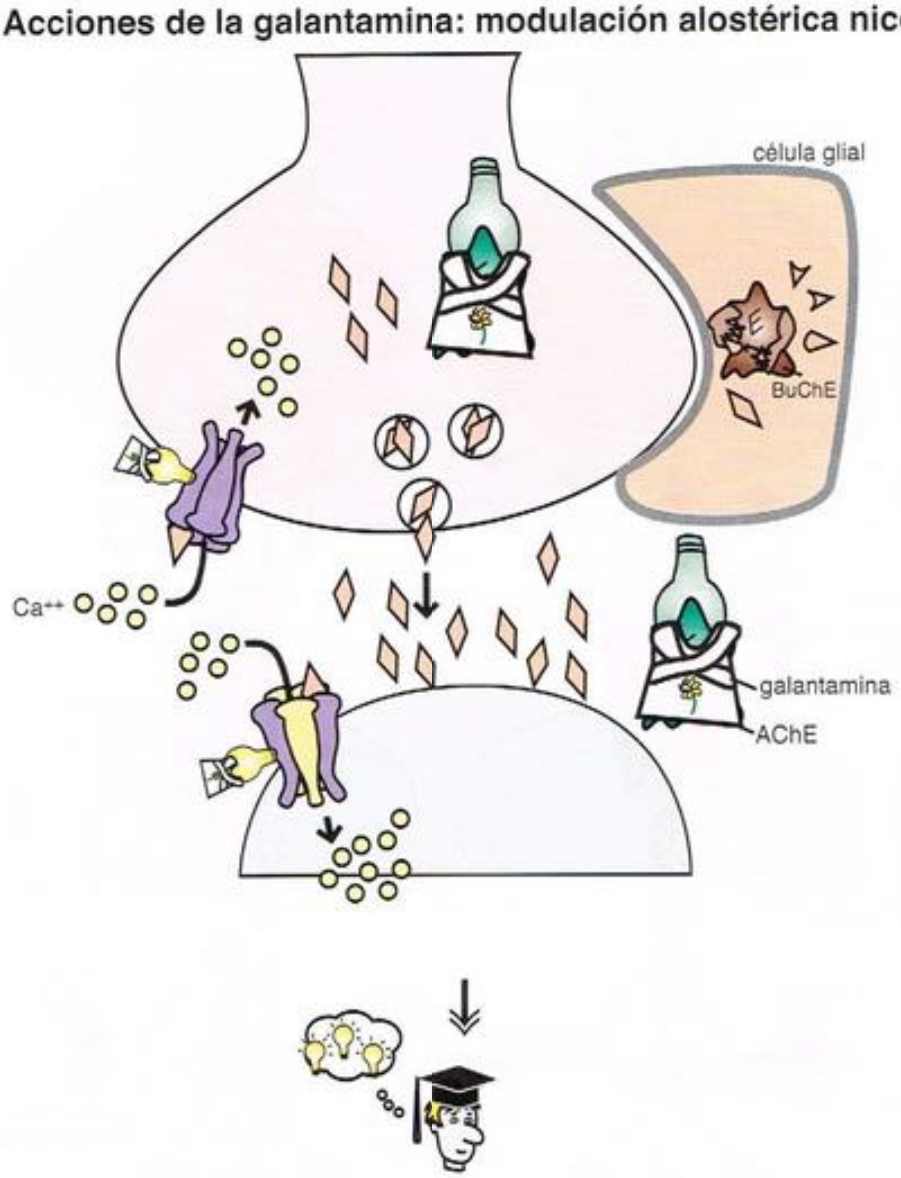



**Figura 13-27B. Acciones de la galantamina, parte 2.** La galantamina tiene propiedades únicas dentro del grupo de los inhibidores de la colinesterasa, ya que es un modulador alostérico positivo (MAP) del receptor colinérgico nicotínico, lo que implica que puede potenciar el efecto de la acetilcolina en estos receptores. Este segundo mecanismo de acción de la galantamina como MAP en los receptores nicotínicos podría, teóricamente, potenciar su acción primaria como inhibidor de la colinesterasa.

Antes de usar medicaciones, se deberían manejar de forma conservadora precipitantes reversibles de agitación, como el dolor, la abstinencia a nicotina, efectos adversos farmacológicos, patologías médicas y neurológicas no diagnosticadas y ambientes hiper- o hipoestimulantes. Cuando es necesario el empleo de medicación, un inhibidor de la colinesterasa puede ser eficaz en algunos pacientes y se considera de primera línea en la enfermedad de Alzheimer, pero podría ser incluso mejor para prevenir estos síntomas más que para tratarlos cuando ya se han presentado. Además, los pacientes con demencia frontotemporal es más probable que se beneficien de los efectos de un SSRI (por ejemplo, citalopram o escitalopram) o de un IRSN. En general, el tratamiento de primera línea de la agitación y de la agresividad en la demencia es la terapia con SSRI/IRSN. Los tratamientos de segunda línea que pueden ayudar a evitar el uso de antipsicóticos atípicos son los β-bloqueantes, valproato, gabapentina, pregabalina y selegilina. Otros pacientes pueden responder a carbamacepina/oxcarbacepina, benzodiacepina, buspirona o trazodona.

## Otros objetivos propuestos para la demencia

Se han probado distintos agentes psicofarmacológicos por su potencial como tratamientos en la enfermedad de Alzheimer, pero ninguno ha demostrado ser efectivo. Estos incluyen diversos antioxidantes, agentes antiinflamatorios, estatinas, vitamina E, estrógeno, el inhibidor de la MAO selegilina, el agente antidiabético rosiglitazona y los gamma agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ), litio y otros inhibidores de la glucó-

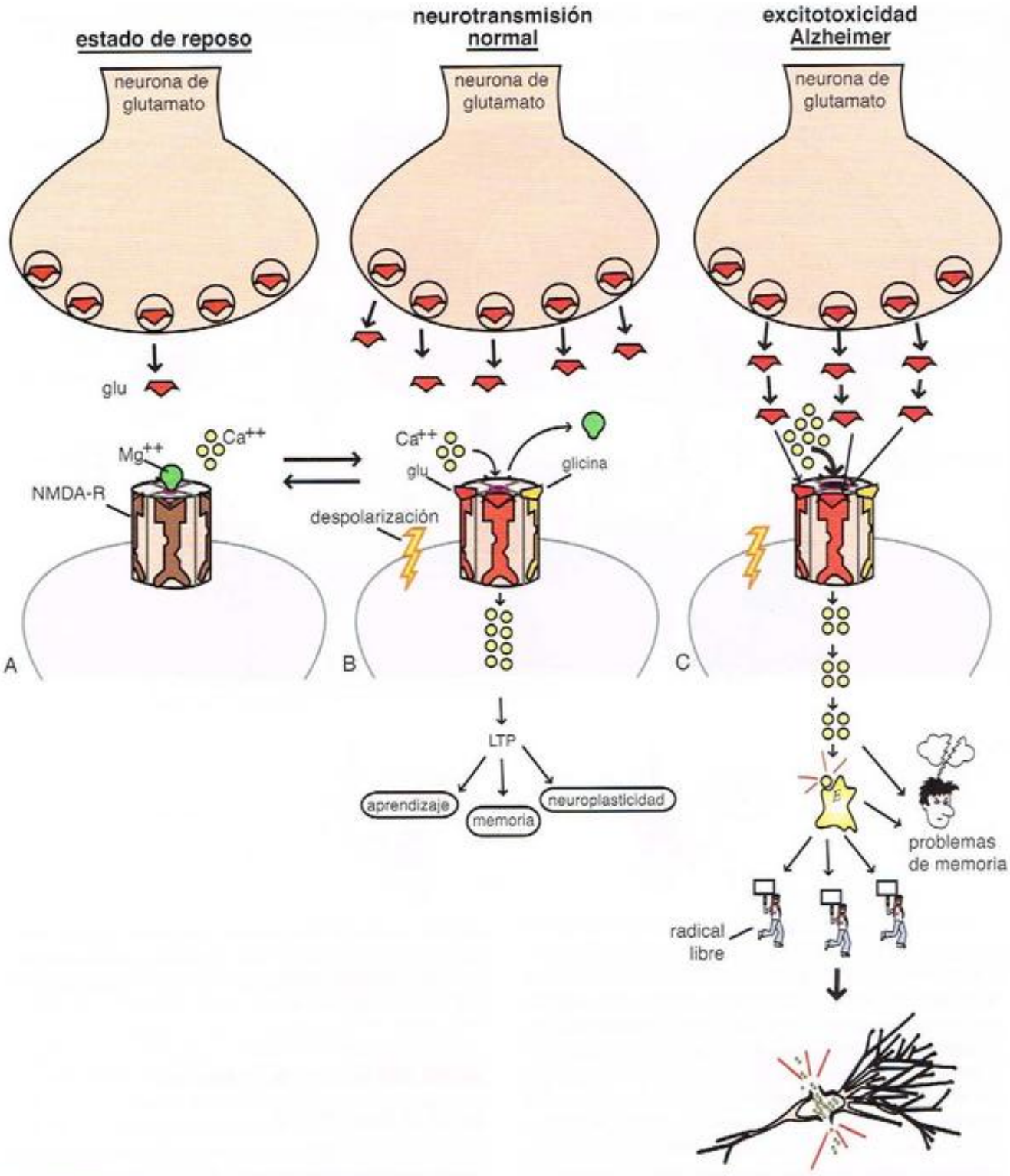



**Figura 13-28. Placas de amiloide y excitotoxicidad por glutamato.** (A) En estado de reposo, el glutamato está estable y el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) está bloqueado por magnesio. (B) En la neurotransmisión normal, el glutamato se une al receptor NMDA y, si el receptor postsináptico es despolarizado y la glicina se une simultáneamente al receptor NMDA, el canal se abre y permite el flujo de iones. (C) Si los efectos sinápticos del amiloide incluyen la regulación a la baja del transportador de glutamato, inhibiendo la recaptación de glutamato, o la potenciación de la liberación de glutamato, esto podría causar una constante filtración de glutamato con el resultante exceso de influjo de calcio en la neurona postsináptica, lo que, a corto plazo, se puede traducir en problemas de memoria y, a largo plazo, causaría una acumulación de radicales libres y destrucción de neuronas.

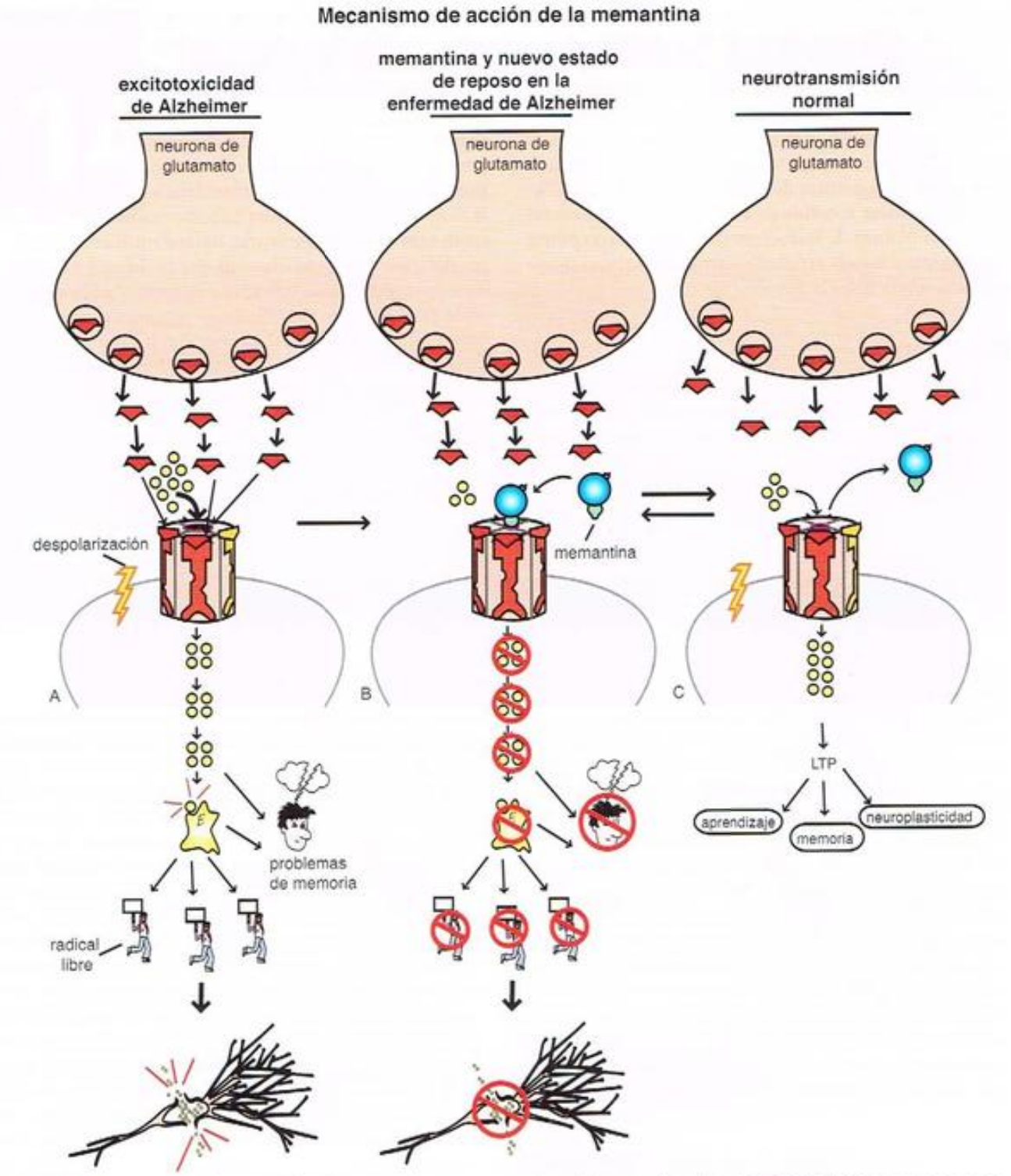



**Figura 13-29. Acciones de la memantina.** La memantina es un antagonista del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) no competitivo de baja afinidad que se une al sitio de unión del magnesio cuando el canal está abierto. (A) Los efectos sinápticos del amiloide parecen provocar una filtración permanente (tónica) de glutamato que resulta en un influjo excesivo de calcio en las neuronas postsinápticas, lo que podría traducirse en problemas de memoria y, a largo plazo, en la acumulación de radicales libres y, por tanto, en la destrucción de neuronas. (B) La memantina bloquea los efectos de esa corriente tónica de liberación de glutamato "tapando" el canal iónico del receptor NMDA, mejorando así la memoria y previniendo la neurodegeneración. (C) Al tener baja afinidad, cuando la descarga de glutamato es fásica y se produce despolarización, esto es suficiente para desplazar a la memantina del canal iónico y permitir una neurotransmisión normal.

geno sintasa quinasa (GSK), agentes que buscan bloquear la fosforilación de tau, e inhibidores de fosfodiesterasa.

Muchos de los mismos agentes propuestos como procognitivos en el TDAH y explicados en el Capítulo 12, y como procognitivos en la esquizofrenia y explicados en el Capítulo 5, también han sido estudiado en la enfermedad de Alzheimer como potenciales tratamientos sintomáticos, desde antagonistas de histamina $H_3$, hasta AMPA-quinas, agonistas nicotínicos colinérgicos, antagonistas $5HT_6$, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes receptores de glutamato metabotrópico y otros, pero sin ninguna promesa sólida hasta la fecha.

## Resumen

El tipo de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer y la principal teoría de su etiología se basa en la hipótesis de la cascada de amiloide. También se recogen de manera más escueta otros tipos de demencia, así como sus diferentes patología. Los nuevos criterios diagnósticos ahora proponen tres fases para la enfermedad de Alzheimer. La primera fase es preclínica, asintomática pero con acumulación de amiloide; la segunda fase es la deficiencia cognitiva leve, con acumulación de amiloide y evidencia de biomarcador de neurodegeneración en presencia de problemas de memoria; y la tercera fase es la demencia. Los principales esfuerzos en investigación se están centrando en encontrar tratamientos modificadores del curso de la enfermedad que podrían detenerla o incluso revertirla interfiriendo en la acumulación de amiloide en el cerebro. Hoy día los principales tratamientos para la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la colinesterasa, fundamentados en la hipótesis colinérgica de la amnesia, y la memantina, un antagonista NMDA, cuya eficacia se basa en la hipótesis glutamatérgica del deterioro cognitivo.

Capítulo

# 14 Impulsividad, compulsividad y adicción


**Presentación de los trastornos impulsivos-compulsivos** 537

**Circuitos neuronales y los trastornos impulsivos-compulsivos** 539

El circuito mesolímbico dopaminérgico como la vía final común de la recompensa 542

**Adicciones a sustancias** 543

Estimulantes 543

Nicotina 547

Alcohol 551

Hipnóticos sedantes 559

Opioides 559

Marihuana 561

Alucinógenos 561

Drogas de discoteca y otros 563

**La obesidad como trastorno impulsivo-compulsivo** 563

**Trastornos impulsivos-compulsivos de la conducta** 573

Trastorno obsesivo-compulsivo 574

**Resumen** 575


Los últimos avances en la comprensión de los circuitos neuronales de la impulsividad y la compulsividad han llevado a la noción de que muchos trastornos psiquiátricos diferentes comparten estas dos dimensiones de la psicopatología. Aquí repasamos no solo la drogadicción, el grupo de trastornos mejor conocido de esta categoría, sino también brevemente otros "trastornos impulsivos-compulsivos" incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la tricotilomanía, el juego (apuestas), la agresividad, la obesidad y otros trastornos que se cree están relacionados en parte con un procesamiento de información ineficiente en los circuitos del córtex prefrontal/estriatal (Figura 14-1 y Tabla 14-1). Los capítulos anteriores ya han mencionado algunos aspectos de la impulsividad en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, explicado en el Capítulo 12) y en la manía bipolar (explicado en los Capítulos 6 y 7); la explicación de este capítulo se centra en la impulsividad en estos trastornos también.

Aquí repasamos la hipotética neurobiología compartida de los trastornos impulsivos-compulsivos y explicamos los tratamientos disponible para algunos de estos estados. Aunque los tratamientos serotoninérgicos del TOC son bien conocidos, los psicofarmacólogos generalmente se han mostrado reticentes a aceptar las terapias para abuso de sustancias, mientras que los médicos de familia y los especialistas en abuso de sustancias emplean los tratamientos psicofarmacológicos disponibles más frecuentemente. Quizá la falta de tratamientos psicofarmacológicos de alta efectividad para muchos trastornos impulsivos-compulsivos ha dado lugar a un cierto nihilismo terapéutico sobre las estrategias psicofarmacológicas para estas condiciones. No obstante, la explosión actual de comprensión neurobiológica de las dimensiones sintomáticas de la impulsividad y compulsividad ahora abre una fase de nuevas intervenciones terapéuticas que habrán de ser descubiertas en el futuro, lo que hace que merezca la pena comprender las formulaciones neurobiológicas contemporáneas de adicción, compulsividad e impulsividad. Para acceder a descripciones clínicas completas y criterios formal para el diagnóstico de numerosas entidades diagnósticas, el lector deberán consultar las fuentes de referencia estándar.

## Presentación de los trastornos impulsivos-compulsivos

La impulsividad y la compulsividad se proponen como *endofenotipos*, concretamente síntomas relacionados con circuitos cerebrales específicos y que están presentes de forma transdiagnóstica como una dimensión de la psicopatología que traspasa numerosos trastornos psiquiátricos (Tabla

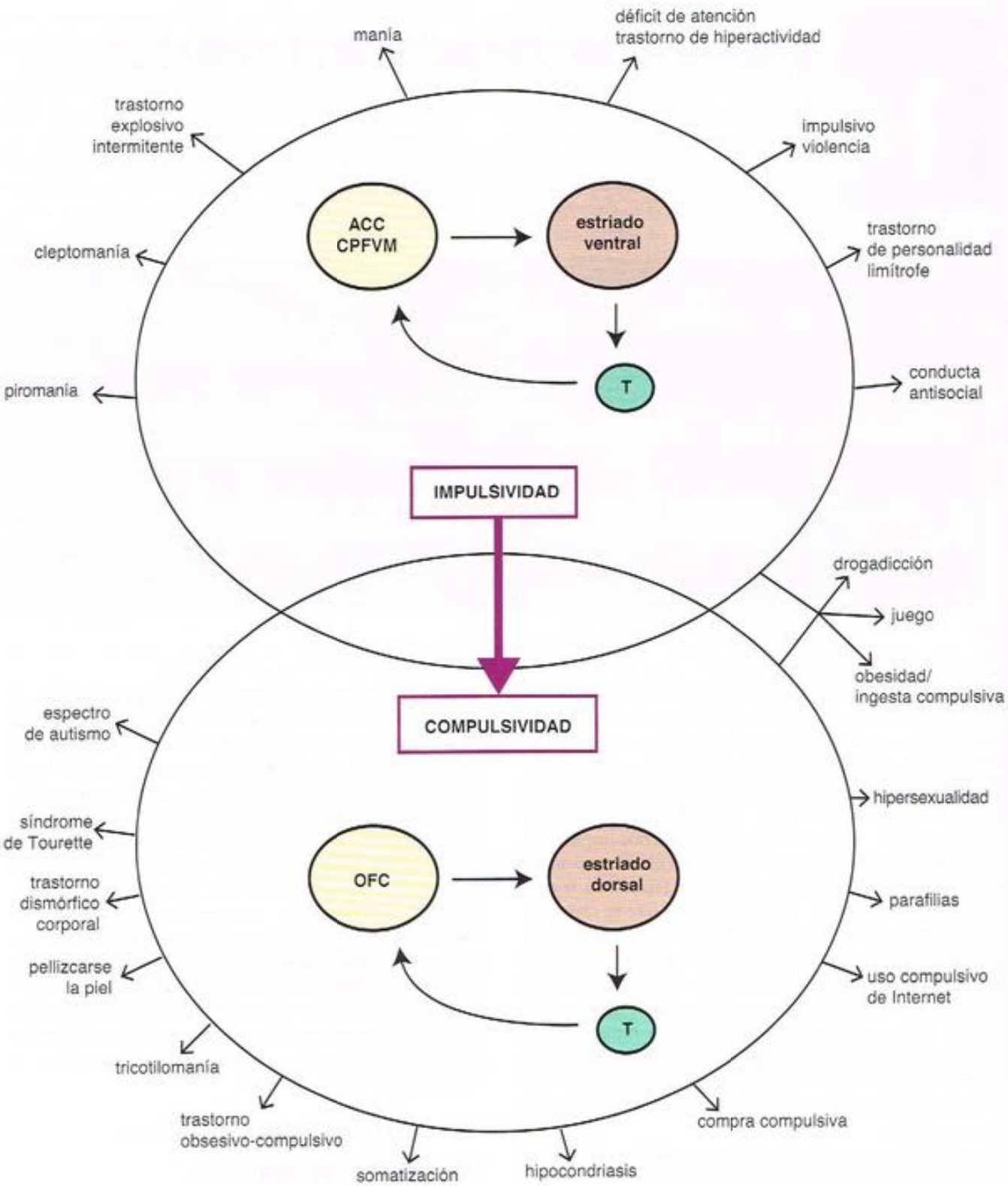



**Figura 14-1. Constructo del trastorno impulsivo-compulsivo.** Impulsividad y compulsividad son comunes en toda una variedad de trastornos psiquiátricos. La impulsividad puede ser definida como la incapacidad de detener el inicio de acciones e implica a un circuito cerebral centrado en el estriado ventral, relacionado con el tálamo (T), el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y el córtex cingulado anterior (ACC). La compulsividad puede ser definida como la incapacidad de terminar acciones que ya están en marcha e hipotéticamente está centrada en un circuito cerebral diferente, concretamente el estriado dorsal, tálamo (T) y córtex orbitofrontal (OFC). Las acciones impulsivas como el consumo de sustancias, juego y obesidad puede llegar a ser compulsivo debido a cambios neuroplásticos que implican al sistema de hábito dorsal y teóricamente causa impulsos en el circuito ventral que se desplazan al circuito dorsal.

**Tabla 14-1** Posible categorización de endofenotipos de impulsividad y compulsividad como trastornos impulsivos-compulsivos

| Trastornos del especto obsesivo-compulsivo | Adicciones a sustancias/conductas | Disruptivo/control de impulsos | Sexual |
|---|---|---|---|
| Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)<br>Arrancarse el cabello (tricotilomanía; TTM)<br>Pellizcarse la piel<br>Trastorno dismórfico corporal (TDC)<br>Acaparamiento<br>Síndrome de Tourette/trastornos de tics<br>Trastornos de movimientos estereotipados<br>Trastornos del espectro autista<br>Hipocondriasis<br>Somatización | Drogadicción<br>Juego<br>Adicción a Internet<br>Adicción a la comida (ingesta compulsiva, obesidad)<br>Compra compulsiva | Piromanía<br>Cleptomanía<br>Trastorno explosivo intermitente<br>Violencia impulsiva<br>Trastorno de personalidad limítrofe<br>Autolesión/ conducta parasuicida<br>Conducta antisocial<br>Trastorno conductual<br>Trastorno de oposición desafiante<br>Manía<br>TDAH | Hipersexualidad<br>Parafilias |

14-1, Figura 14-1). De manera simplificada, la impulsividad y la compulsividad son síntomas que ocurren cuando el cerebro tiene que hacer un gran esfuerzo para decir "no". De hecho, estos dos constructos de síntomas quizá podrían ser mejor diferenciados por el modo en que no logran controlar las respuestas: impulsividad como la incapacidad de impedir el *inicio* de acciones y compulsividad como la incapacidad de *terminar* acciones que están en marcha. Tanto impulsividad como compulsividad son, por tanto, formas de inflexibilidad cognitiva.

Más concretamente, la **impulsividad** se define como una actuación sin prever las consecuencias; la falta de reflexión sobre las consecuencias de la conducta propia; la incapacidad de posponer la recompensa, con preferencia por la recompensa inmediata, a una recompensa más beneficiosa pero aplazada; la incapacidad de inhibición motora, a menudo incurriendo en conductas de riesgo; o (menos científicamente) la falta de voluntad para no caer en tentaciones (ver definiciones en Tabla 14-2).

Por otro lado, la compulsividad se define como acciones inadecuadas para determinadas situaciones, pero que, no obstante, persisten y que, a menudo, resultan en consecuencias no deseables. De hecho, la compulsividad se caracteriza por la incapacidad de adaptar la conducta tras un *feedback* negativo. Los *hábitos* son un tipo de compulsividad, y puede considerarse como respuestas desencadenadas por estímulos del entorno con independencia de la conveniencia actual de las consecuencias de esa respuesta (Tabla 14-2). Los hábitos pueden ser considerados *respuestas condicionadas* (como búsqueda de drogas, búsqueda de comida y juego) a un estímulo condicionante (como el estar con otras personas o en lugares o en contacto con objetos relacionados con drogas, comida, o juego en el pasado) que han sido reforzados y consolidados por una experiencia pasada con recompensa (refuerzo positivo) o por la omisión de un evento aversivo (pérdida del refuerzo negativo que surge de la abstinencia o las ansias por el consumo). Mientras que la conducta orientada a un objetivo viene mediada por el conocimiento y el deseo de las consecuencias, por el contrario, los hábitos son controlados por estímulos externos a través de asociaciones estímulo-respuesta que quedan impresas en los circuitos del cerebro a través de repetición conductual y formadas tras una considerable formación, pueden ser automáticamente desencadenados por estímulos y están definidos por su insensibilidad ante sus consecuencias. Dado que las acciones orientadas a un objetivo son relativamente exigentes a nivel cognitivo, para las rutinas del día a día podría resultar adaptativo el confiar en hábitos que se pueden realizar con un mínimo estado de consciencia. Sin embargo, los hábitos también representan una perseverancia gravemente mal adaptativa de conductas (Figura 14-1, Tabla 14-1).

## Circuitos neuronales y trastornos impulsivos-compulsivos

¿Por qué los impulsos y las acciones compulsivas no pueden ser detenidos en diversos trastornos psiquiátricos (Tabla 14-1, Figura 14-1)? La respuesta podría estar en un problema de los circuitos corticales que normalmente suprimen estas conductas. Una sobresimplificación de esta noción es que la impulsividad y la compulsividad son hipotéticamente impulsos neurobiológicos que van "de abajo arriba", con impulsividad procediendo del estriado ven-

**Tabla 14-2** Definiciones de términos clave

| | |
|---|---|
| ABUSO: | Autoadministración, de manera no aprobada culturalmente, de cualquier droga que produzca consecuencias adversas. |
| ABSTINENCIA: | Las reacciones psicológicas y fisiológicas ante la interrupción brusca de una sustancia que produce dependencia. |
| ADICCIÓN: | Un patrón conductual de abuso de fármacos o drogas que se caracteriza por una dependencia irresistible del consumo de una sustancia (consumo compulsivo), por la necesidad de asegurarse su suministro y por una marcada tendencia a recaer tras su interrupción. |
| COMPULSIVIDAD: | Acciones repetitivas inadecuadas para la situación que persisten, que no tienen relación evidente con el objetivo general y que a menudo dan lugar a no deseables; conducta que resulta en una perseverancia de respuesta ante consecuencias adversas; perseverancia de respuesta ante respuestas incorrectas en situaciones de elección o reinicio persistente de actos habituales. |
| DEPENDENCIA: | El estado fisiológico de adaptación producido por la administración repetida de una sustancia (alcohol, heroína, benzodiacepinas...) cuando esa sustancia es retirada de forma abrupta; es necesaria una administración continuada para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. |
| HÁBITO: | Respuestas desencadenadas por estímulos ambientales independientemente de la conveniencia real de las consecuencias. Esta respuesta condicionada a un estímulo ha sido reforzada y consolidada por una experiencia pasada con recompensa (refuerzo positivo) o por la omisión de un evento aversivo (refuerzo negativo). |
| IMPULSIVIDAD: | La tendencia a actuar prematuramente sin previsión; acciones poco reflexionadas, prematuramente expresadas, innecesariamente arriesgadas, o inadecuadas para la situación y que suelen tener consecuencias no deseables; predisposición a respuestas rápidas, no planificadas, a estímulos internos y externos sin considerar las consecuencias negativas de esas reacciones hacia sí mismos o hacia terceros. La impulsividad suele ser medida en dos ámbitos: la elección de una recompensa pequeña pero inmediata sobre una recompensa mayor pero aplazada, o la incapacidad de inhibir la conducta para cambiar el curso de acción o para detener una respuesta una vez que se ha sido puesta en marcha. |
| REBOTE: | La expresión exagerada de la afección original que a veces experimentan los pacientes inmediatamente después de la interrupción de un tratamiento efectivo. |
| REFUERZO: | La tendencia de una sustancia que produce placer a inducir una autoadministración |
| RECAÍDA: | La reaparición, tras la interrupción de un tratamiento médico efectivo, de la afección original que sufría el paciente. |
| TOLERANCIA: | Se desarrolla tolerancia cuando, tras su administración repetida, una dosis dada de una sustancia produce un efecto cada vez menor, o inversamente cuando se tienen que administrar dosis progresivamente mayores para obtener los efectos observados con el uso inicial. |
| TOLERANCIA Y DEPENDENCIA CRUZADAS: | La capacidad de una droga de suprimir las manifestaciones de dependencia producidas por otra droga y la capacidad de mantener el estado de dependencia física. |

tral, la compulsividad del estriado dorsal y diferentes áreas del córtex prefrontal actuando "de arriba abajo" para eliminar estos impulsos (Figuras 14-1 a 14-3). El control volitivo inhibitorio se ejerce, por tanto, de arriba abajo mediante mecanismos corticales, lo que implica que la impulsividad y la compulsividad podrían resultar de una relajación de este control. Según esta formulación de impulsividad y compulsividad, el resultado conductual es, por tanto, controlado por un equilibrio entre sistemas neuroconductuales duales que a veces entran en competencia. Lo que en realidad ocurre depende del equilibrio entre "de arriba abajo" y "de abajo arriba," estando tanto la impulsividad como la compulsividad causadas por un fallo de los sistemas de inhibición de respuesta (es decir, control cognitivo de arriba abajo inadecuado: Figuras 14-1 a 14-3) o el resultado de demasiada presión de abajo arriba desde el

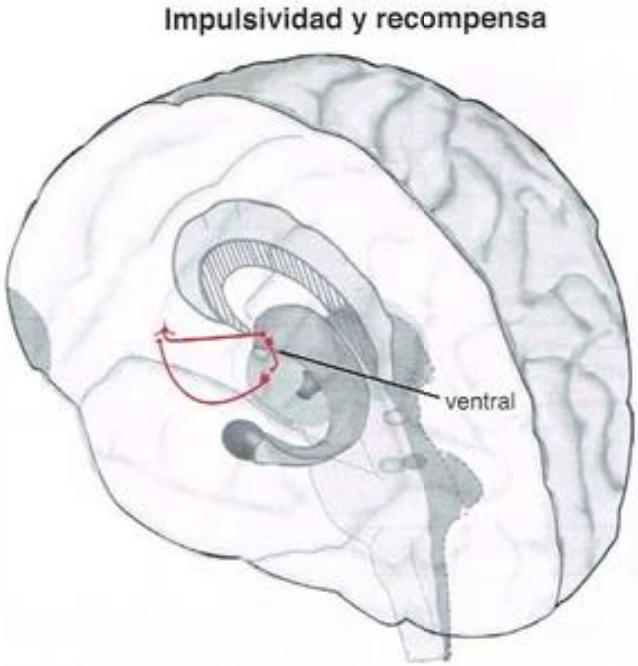



**Figura 14-2. Circuito de impulsividad y recompensa.** El circuito "de abajo arriba" que dirige la impulsividad (mostrado en rosa) tiene proyecciones desde el estriado ventral al tálamo, desde el tálamo al córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y desde el CPFVM de vuelta al estriado ventral. Este circuito normalmente está modulado "de arriba abajo" desde el córtex prefrontal (PFC). Si este sistema de inhibición de respuesta de arriba abajo es inadecuado o queda saturado por actividad desde el estriado ventral de abajo arriba, pueden originarse conductas impulsivas.

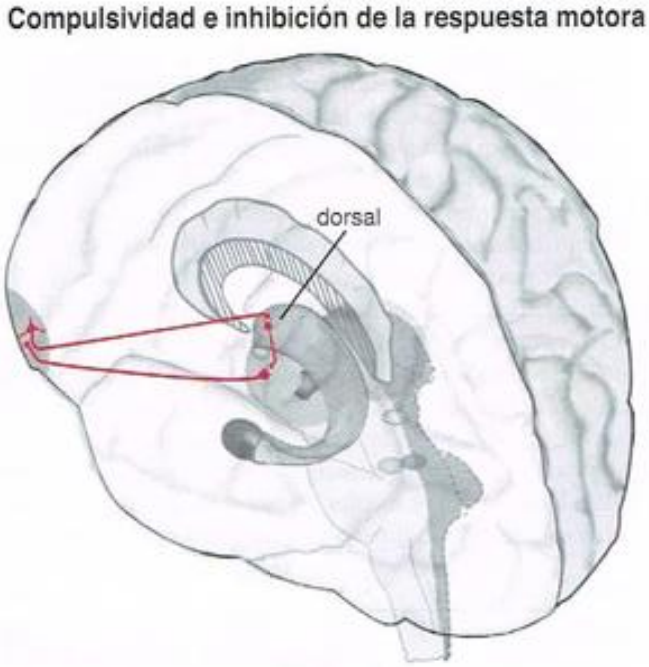



**Figura 14-3. Circuito de compulsividad e inhibición de la respuesta motora.** El circuito "de abajo arriba" que dirige la compulsividad (mostrado en rosa) tiene proyecciones desde el estriado dorsal al tálamo, desde el tálamo al córtex orbitofrontal (OFC) y desde el OFC de vuelta al estriado dorsal. Este circuito del hábito puede ser modulado "de arriba abajo" desde el OFC, pero si el sistema de inhibición de respuesta de arriba abajo es inadecuado o queda saturado por la actividad desde el estriado dorsal de abajo arriba, puede originarse una conducta compulsiva.

estriado ventral para la impulsividad (Figura 14-2) o desde el estriado dorsal para la compulsividad (Figura 14-3).

Neuroanatómicamente, la impulsividad y la compulsividad se muestran con circuitos neuronales diferentes: la impulsividad como el sistema de aprendizaje de acción–resultado ventralmente dependiente (Figura 14-2) y la compulsividad como un sistema de hábitos que es dorsal (Figura 14-3). Muchas conductas empiezan como impulsos en el circuito ventral de recompensa y motivación (Figura 14-2). Con el tiempo, sin embargo, algunas de estas conductas migran dorsalmente (Figura 14-3) debido a una cascada de neuroadaptaciones y neuroplasticidad que se basa en el sistema de hábitos por medio del cual un acto impulsivo finalmente se vuelve compulsivo (Figura 14-1). Estas espirales de información desde un circuito neuronal a otro también parecen implicar un *input* regulatorio desde el hipocampo y la amígdala y otras áreas del córtex prefrontal (Figura 14-4).

Un ejemplo bien conocido de migración ventral a dorsal es la drogadicción. Aunque se cree que el uso inicial de la sustancia es voluntario y relacionado con impulsividad, las personas que abusan gradualmente pierden el control de su conducta de búsqueda y consumo de sustancias, que se vuelve compulsiva (Figura 14-5). Los impulsos para tomar fármacos o realizar ciertas conductas inicialmente dan un "subidón" o por lo menos un gran placer y satisfacción (Figura 14-5). Si esto ocurre de manera poco frecuente, de modo que no se desencadenen cascadas neuroplásticas desde la zona ventral a la dorsal, se mantiene un relativo control y se puede considerar como una conducta ocasionalmente "traviesa" (Figura 14-5). Sin embargo, el uso impulsivo de sustancias o las conductas impulsivas repetidas muy frecuentemente progresan a un uso compulsivo llevado por el deseo de reducir los síntomas de malestar que provoca la abstinencia y que se desarrollan en el tiempo conforme la sustancia/conducta se repite en muchas ocasiones (Figura 14-5). Los individuos con adicciones a sustancias o conductas experimentan tensión y activación como anticipación a la realización de la conducta, que se convierte en humor disfórico (aunque sin abstinencia fisiológica) cuando no pueden realizar la conducta o tomar la sustancia. El placer y gratificación que causa la sustancia/conducta inicialmente, sin embargo, diminuye con el tiempo, quizá requiriendo un aumento de las dosis (por ej., apostar cantidades de dinero mayores, tomar más cantidad o con más frecuencia la sustancia en cuestión) para obtener los mismos efectos (parecido a la tolerancia) (Figura 14-5).

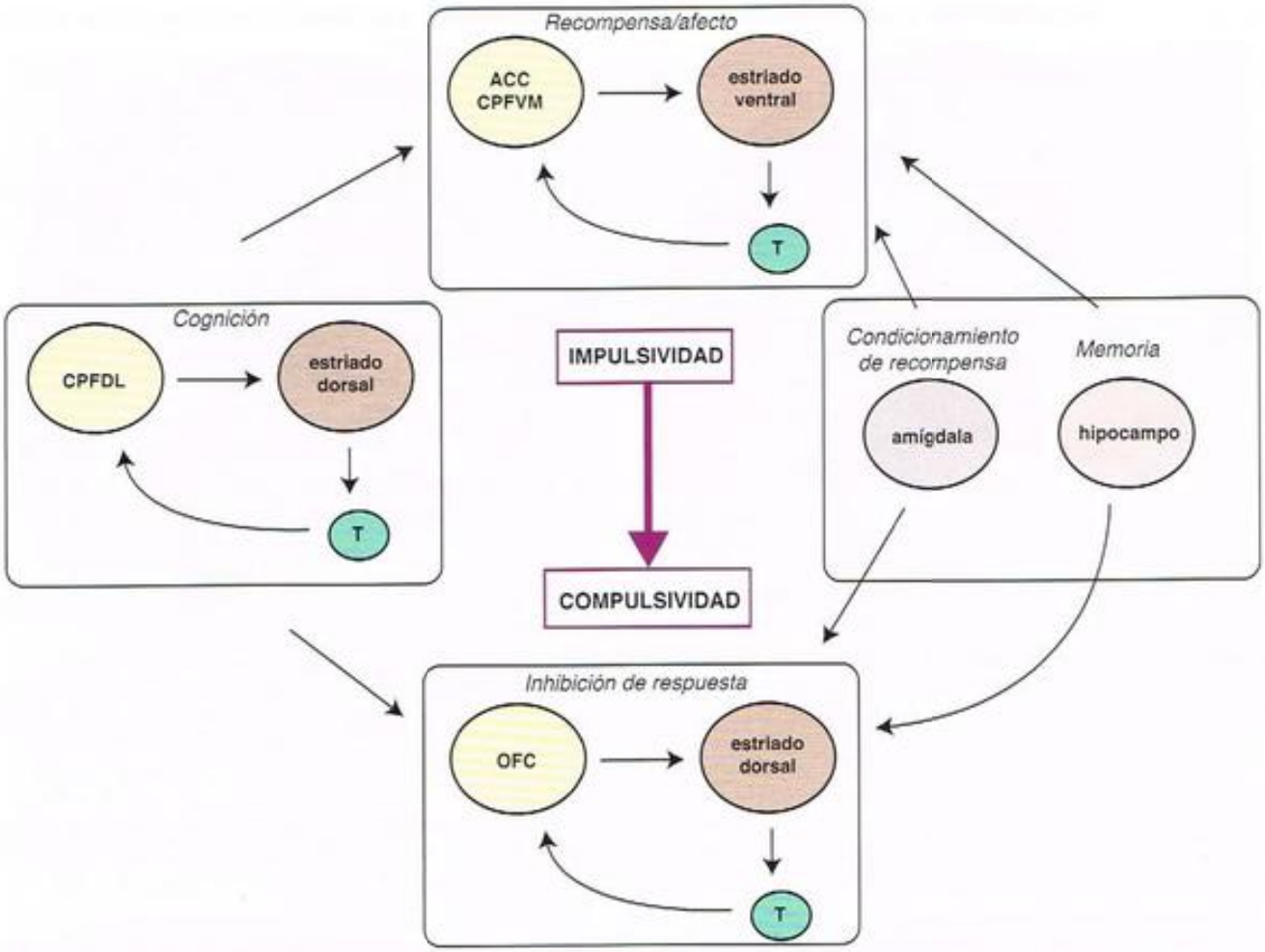



**Figura 14-4. Circuitos espirales de impulsividad y compulsividad.** La progresión desde el uso ocasional e impulsivo de sustancias al uso compulsivo y la adicción implica la desregulación de los circuitos de recompensa de abajo arriba e inhibición insuficiente de arriba abajo de estos circuitos. La amígdala e hipocampo aportan un *input* regulatorio a este sistema también. ACC, córtex cingulado anterior; CPFDL, córtex prefrontal dorsolateral; OFC, córtex orbitofrontal; T, tálamo; CPFVM, córtex prefrontal ventromedial.

Es posible que la primera dosis de cualquier droga sea siempre la mejor, la de mayor refuerzo y sin penalización. Sin embargo, los individuos normalmente no solo toman una dosis de una droga, ni realizan ciertas conductas una sola vez. Una alta impulsividad predispone al desarrollo de compulsividad y es un elemento predictivo de exceso de dependencia de estos hábitos. La formación de hábitos acelerada podría estar detrás de la transición en individuos que tienen una alta impulsividad a conductas compulsivas y hábitos. La compulsividad es claramente una perseverancia maladaptativa de la conducta. No es tanto el portarse mal y caer en tentaciones (Figura 14-5) sino más bien el actuar como los perros de Pavlov, con una respuesta compulsiva condicionada, irreflexiva e involuntaria, en la que la voluntad es totalmente inadecuada para interrumpir la perseverancia potencialmente destructiva de la conducta una vez que se ha convertido en hábitos compulsivos (Tabla 14-2 y Figura 14-5).

## El circuito mesolímbico dopaminérgico como la vía final común de la recompensa

Todos los fármacos que pueden dar lugar a adicción aumentan la dopamina (DA) en el estriado ventral, también llamado *nucleus accumbens*. Esta área ya ha sido tratada en el Capítulo 4 dedicado a la psicosis y también se conoce como la vía de la dopamina mesolímbica, la cual estaría sobreactivada en la psicosis y mediaría los síntomas positivos de la esquizofrenia (ver Figuras 4-12, 4-13, 4-30, 4-31). La vía final común de refuerzo y recompensa en el cerebro es también en teoría esta misma vía dopaminérgica mesolímbica (Figura 14-6). Incluso hay quienes consideran que este es el "centro del placer hedonista" del cerebro y que la dopamina es el "neurotransmisor del placer hedonista". Hay muchas formas na-

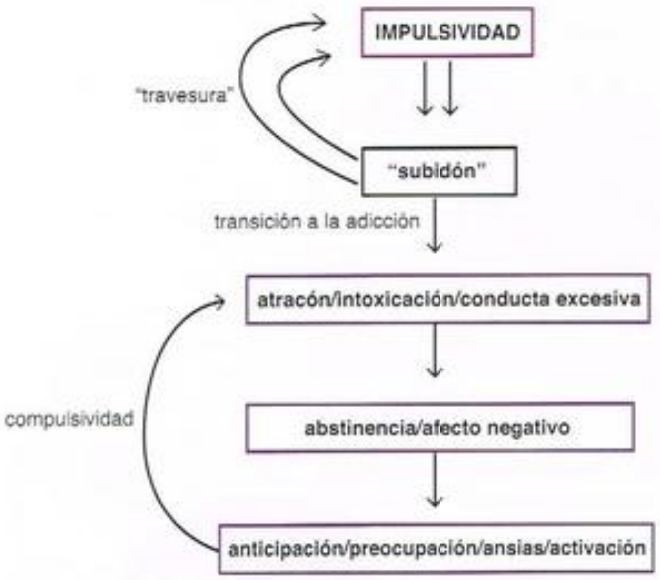



**Figura 14-5. Cambio desde la impulsividad a la compulsividad.** La drogadicción aporta un buen ejemplo de cambio desde la impulsividad hasta la compulsividad que viene con una migración desde los circuitos ventrales a los dorsales. El impulso para tomar una droga inicialmente da lugar a un gran placer y satisfacción (un "subidón"). Si esto ocurre infrecuentemente, la conducta podría considerarse un poco "traviesa" pero no necesariamente progresar a compulsividad. Con el uso crónico de sustancias, se podría desarrollar compulsividad conforme el individuo pasa de la búsqueda de placer a la búsqueda de alivio de síntomas molestos de abstinencia y anticipación de la obtención de la droga.

turales de provocar la liberación de dopamina por las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, que van desde los logros intelectuales, a logros atléticos, disfrutar de una buena sinfonía, o a experimentar un orgasmo. Estos son los llamados "subidones naturales" (Figura 14-6). Los *inputs* o entradas de información a la vía mesolímbica que media estos "subidones naturales" incluyen la "farmacia" más sorprendente de sustancias que se producen naturalmente: desde la propia morfina/heroína cerebral (endorfinas), la propia marihuana cerebral (anandamida), la propia nicotina cerebral (acetilcolina), hasta la propia cocaína y anfetamina cerebral (la dopamina en sí misma) (Figura 19-2).

Las numerosas drogas de abuso psicotrópicas también tienen una vía final común para estimular la liberación de dopamina en la vía mesolímbica, a menudo de una manera más explosiva y placentera que aquella que ocurre naturalmente. También parece que las conductas potencialmente maladaptativas así como las drogas pueden dar lugar a la liberación de dopamina que a su vez estimula el sistema de recompensa (Figura 14-7). Estas se incluyen en el constructo del trastorno impulsivo-compulsivo (Figura 14-1) e incluyen conductas como apostar, usar internet, comprar, e incluso comer. Las drogas puentean los propios neurotransmisores del cerebro y estimulan los receptores cerebrales para ellas, haciendo que se libere dopamina. Puesto que el cerebro ya usa neurotransmisores que se asemejan a las drogas de abuso, no es necesario ganar la recompensa naturalmente, puesto que se puede conseguir una recompensa mucho más intensa a corto plazo y a demanda con una droga de abuso, que mediante una subida natural dentro del sistema natural cerebral. No obstante, a diferencia de la subida natural, una recompensa inducida por drogas puede provocar una cascada de neuroadaptación en el circuito del estriado ventral (Figura 14-1), de modo que la subida inicial provocada por el uso inicial de una droga lleva a abstinencia, ansias por el consumo (*craving*), preocupación para conseguir la droga, entrando así en un círculo vicioso de abuso, adicción, dependencia y abstinencia (Figura 14-5).

## Adicciones a sustancias

No todo el mundo que toma una droga una vez se hace adicto a ella. ¿Por qué? La respuesta es que algunas drogas parecen ser intrínsecamente más adictivas que otras (Tabla 14-3). Por otro lado, algunos individuos podrían ser más impulsivos por naturaleza o tienen un sistema de recompensa genéticamente disfuncional. Parece que los rasgos y un sistema de recompensa disfuncional podría conferir una propensión hacia el uso y abuso de drogas y cuando las drogas se consumen frecuentemente, el uso impulsivo puede involucrar al sistema de hábitos quizá en algunos individuos más que en otros, desencadenando neuroplasticidad en el circuito de la compulsividad, que hipotéticamente es el medio por el que el consumo de droga finalmente se hace compulsivo en algunos individuos (Figuras 14-1 y 14-5).

### Estimulantes

La velocidad con que una droga entra en el cerebro dicta el grado de "subidón" subjetivo (Figura 14-8). Este podría ser el motivo por el que las drogas que se inhalan, se esnifan, o se inyectan, entrando así en el cerebro de un modo repentino y explosivo, normalmente provocan mucho más refuerzo que cuando se toman oralmente, donde la velocidad de entrada en el cerebro es considerablemente más lenta por el proceso de absorción gastrointestinal. La cocaína ni siquiera es activa oralmente, por lo que los consumidores han aprendido a lo largo del tiempo a tomarla intranasalmente –donde la droga entra rápidamente en el cerebro, directamente, sin pasar por el hígado y por tanto con un inicio de acción más rápido incluso que con la administración intravenosa. La forma más rápida y consistente de llevar las sustancias hasta el cerebro es

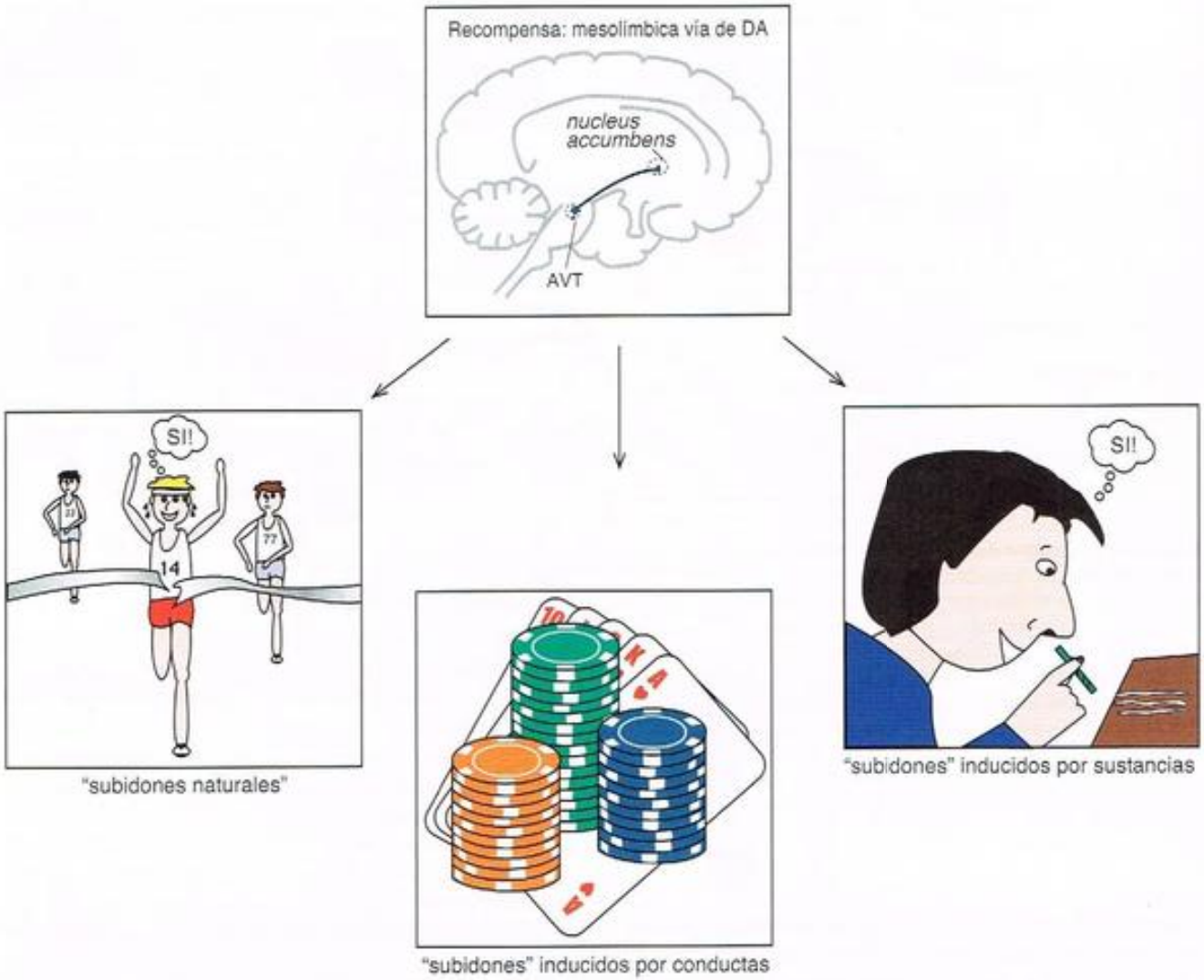



**Figura 14-6. La dopamina es fundamental para la recompensa.** La dopamina (DA) ha sido reconocida desde hace mucho como el actor principal en la regulación del refuerzo y la recompensa. Específicamente, la vía mesolímbica desde el área ventral tegmental (AVT) al *nucleus accumbens* parece ser crucial para la recompensa. Las actividades de recompensa natural, como grandes logros o disfrutar de una buena comida, pueden provocar un rápido y sólido aumento de DA en la vía mesolímbica. Las drogas de abuso también causan liberación de DA en la vía mesolímbica. De hecho, las drogas de abuso a menudo aumentan la dopamina de una manera más explosiva y placentera que lo que ocurre naturalmente. Desafortunadamente, a diferencia de un "subidón natural", la activación causada por drogas de abuso puede llegar a causar cambios en los circuitos de recompensa que están relacionados con un círculo vicioso de preocupación por obtener la droga, ansias por el consumo, adicción, dependencia y abstinencia. Esta conceptualización tiene similitudes con muchos trastornos impulsivos-compulsivos como el juego patológico. Es decir, los individuos con estos trastornos experimentan tensión y activación en anticipación de la realización de la conducta y humor disfórico (pero no abstinencia fisiológica) cuando no pueden realizar la conducta. Además, el placer y gratificación que se experimenta inicialmente cuando se realiza la conducta parece disminuir con el tiempo, quizá requiriendo una "dosis" aumentada (por ej., apostar más dinero) para lograr los mismos efectos (como la tolerancia).

fumándolas (cuando son compatibles con esta vía de administración, ya que esto evita el metabolismo de primer paso por el hígado y es como si se administrara la droga mediante bolo intraarterial/intracarótida vía absorción inmediata a lo largo de la extensa área del pulmón. Cuanto más rápido entra la droga en el cerebro, más fuertes son sus efectos de refuerzo, probablemente porque esta forma de administración de la droga desencadena activación de DA fásica, el tipo relacionado con la recompensa y saliencia (ver Capítulo 12 para explicación y Figuras 12-10, 12-29, y 12-31).

Por otro lado, algunos de estos estimulantes tomados a bajas dosis oralmente, especialmente con formulaciones de liberación controlada que minimizan los picos de absorción, que reducen la tasa de absorción y prolongan la duración de la exposición a la droga, no son particularmente reforzadores, sino que son agentes terapéuticos para el tratamiento del TDAH, como se explica en el Ca-

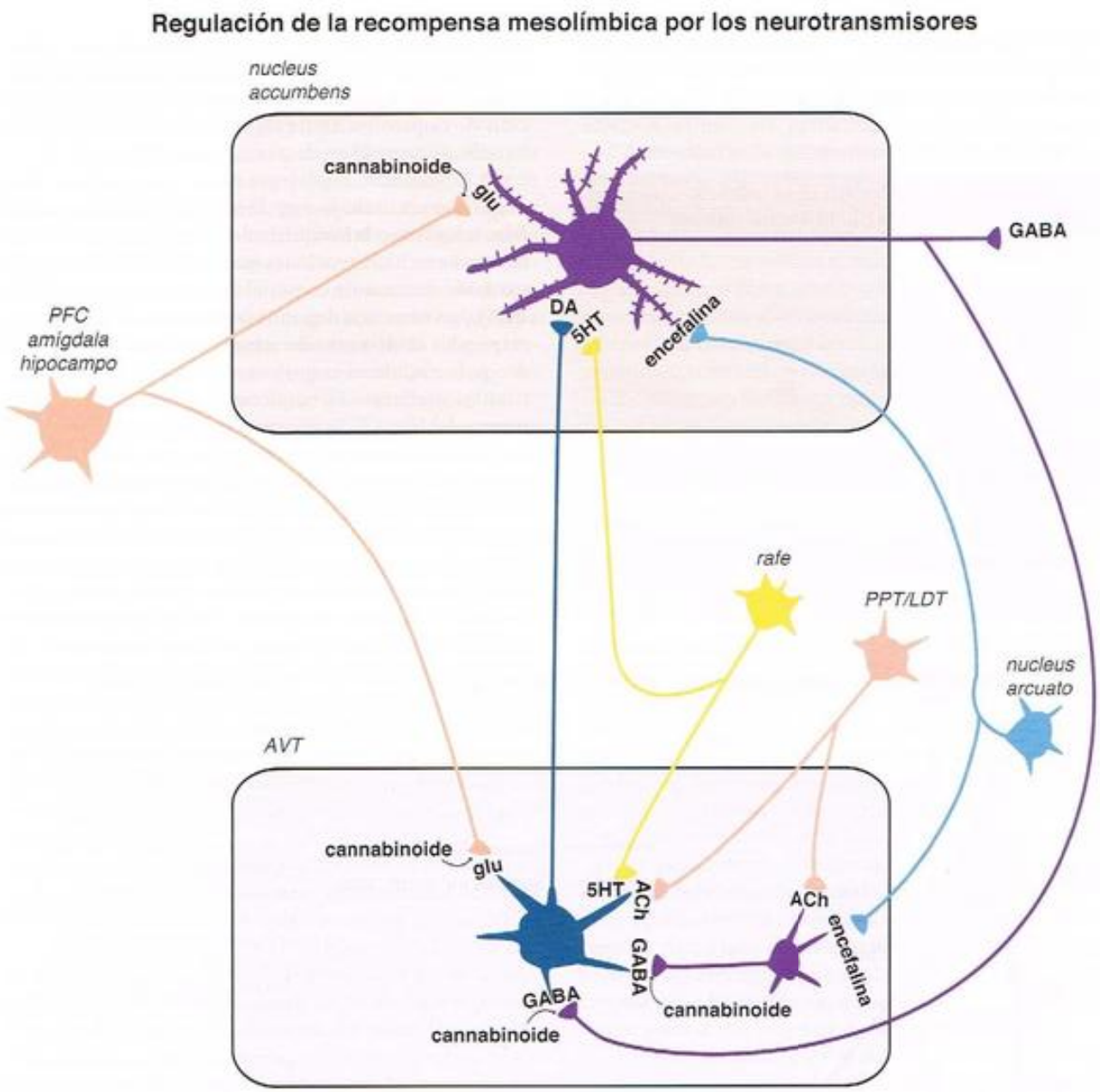



**Figura 14-7. La regulación de la recompensa mesolímbica por los neurotransmisores.** Se cree que la vía final común de la recompensa en el cerebro es la vía dopaminérgica mesolímbica. Esta vía es modulada por muchas sustancias naturales en el cerebro para entregar el refuerzo normal a las conductas adaptativas (como comer, beber, el sexo) y producir entonces los "subidones naturales", como sentimientos de alegría o logros. Estas entradas de neurotransmisores al sistema de la recompensa incluyen la morfina/heroína del propio cerebro (por ej., endorfinas tales como la encefalina), el cannabis/marihuana del propio cerebro (por ej., la anandamida), la nicotina del propio cerebro (por ej., la acetilcolina) y la cocaína/anfetamina del propio cerebro (por ej., la dopamina en sí misma), entre otras. Las numerosas drogas de abuso psicotrópicas que se dan en la naturaleza se saltan los neurotransmisores del propio cerebro y estimulan directamente los receptores del cerebro en el sistema de la recompensa, causando la liberación de dopamina y un clímax artificial consecuente. Así, el alcohol, los opiáceos, los estimulantes, la marihuana, las benzodiacepinas, los hipnóticos sedantes, los alucinógenos y la nicotina afectan a este sistema dopaminérgico mesolímbico. PFC, córtex prefrontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental y laterodorsal tegmental.

pítulo 12 e ilustrado en las Figuras 12-29 y 12-30. Tal como se ha tratado en el Capítulo 12, en teoría, los estimulantes administrados en esta liberación lenta actúan para "afinar" los circuitos cerebrales ineficientes con una actuación sobre el córtex prefrontal, reforzando la activación de la dopamina tónica para la motivación y la atención y reduciendo los impulsos e hiperactividad, a la vez que permite una activación de dopamina fásica suficiente para el aprendizaje y para facilitar conductas adecuadas orientadas a un objetivo/recompensa (Figuras 12-10 a

12-31). Aunque las acciones *terapéuticas* de los estimulantes se cree que están dirigidas al córtex prefrontal para reforzar la neurotransmisión de norepinefrina y dopamina allí (Figuras 12-13 a 12-18; Figura 12-31), los *efectos de refuerzo* y *abuso* de los estimulantes estarían dirigidos a los circuitos de recompensa, especialmente a la liberación de dopamina desde las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en el *nucleus accumbens* (Figura 12-31).

**Tabla 14-3** Grado de adicción de diferentes sustancias

| Probabilidad de desarrollar dependencia cuando se prueba una sustancia por lo menos una vez | |
|---|---|
| Tabaco | 32% |
| Heroína | 23% |
| Cocaína | 17% |
| Alcohol | 15% |
| Estimulantes | 11% |
| Ansiolíticos | 9% |
| Cannabis | 9% |
| Analgésicos | 8% |
| Inhalantes | 4% |

A largo plazo, resulta que no es la recompensa de la droga, sino la anticipación de la recompensa, lo que está relacionado con la búsqueda de la droga, de la comida, o de otras muchas situaciones que intervienen en toda una variedad de trastornos impulsivos–compulsivos (Tabla 14-1). Las neuronas dopaminérgicas en realidad dejan de responder al elemento de refuerzo primario (es decir, la droga, la comida, el juego) y comienzan a responder al estímulo condicionado (es decir, la visión de la droga, la puerta del frigorífico, el casino de juego). Las respuestas condicionadas subyacen a las ansias por el consumo y al uso compulsivo y el aumento de dopamina migra al estriado dorsal (Figuras 14-1 y 14-4). Drogas y conductas podrían inicialmente dar lugar a un aumento en el estriado ventral y recompensa (Figuras 14-1, 14-2, 14-4, 14-6, 14-7), pero con la administración repetida, conforme se desarrollan hábitos, el aumento de la dopamina cambia

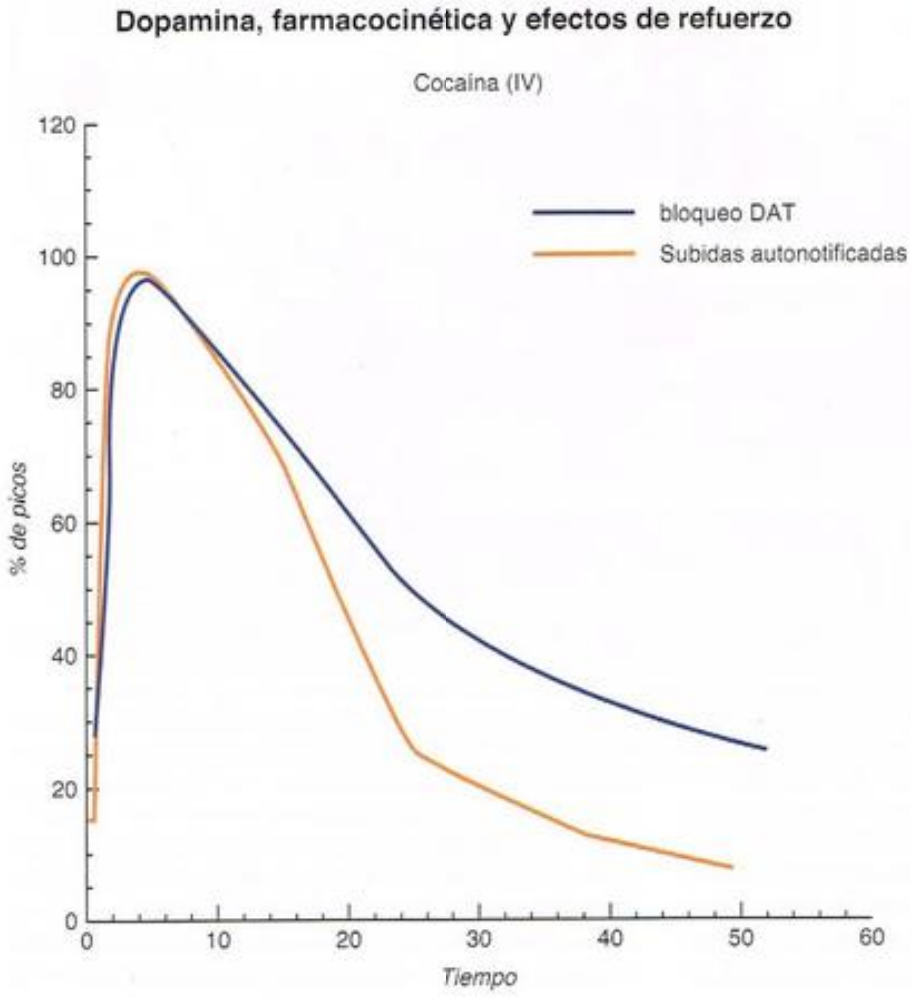



**Figura 14-8. Dopamina, farmacocinética y efectos de refuerzo.** El uso agudo de una droga causa liberación de dopamina (DA) en el estriado. Sin embargo, el efecto de refuerzo de la droga está en gran medida determinado no solo por la presencia de DA sino también por la tasa de aumento de DA en el cerebro, que a su vez está dictado por la velocidad con que la droga entra y sale del cerebro, actuando sobre el transportador de dopamina (DAT). Un aumento abrupto y amplio de DA (como el causado por drogas de abuso que bloquean el DAT) replica la activación de DA fásica relacionada con el transporte de información sobre recompensa y saliencia. La tasa de captación de la droga depende de la vía de administración, con administración intravenosa e inhalación que produce la absorción más rápida de la droga, seguida de la administración esnifada. Además, las diferentes drogas de abuso tienen diferentes "valores de recompensa" (es decir, diferentes tasas de aumento de DA) según sus mecanismos de acción individuales.

desde la droga/conducta a la respuesta condicionada/activador del entorno, según la dopamina aumenta el cambio desde el estriado ventral/*nucleus accumbens* (Figura 14-2) al dorsal estriado (Figura 14-3).

La dopamina está relacionada con la motivación, y la motivación para procurarse drogas es la insignia de la adicción. La búsqueda de droga y el consumo de droga se convierten en el impulso motivacional principal cuando se desarrolla adicción y así el sujeto adicto tiene estimulación y motivación cuando busca abastecerse de droga, pero se muestra introvertido y apático cuando participa en actividades que no tienen relación con las drogas (Figuras 14-5 y 14-8). Lo que comienza como un aumento de liberación de DA dando lugar al aumento de la actividad en el estriado ventral y córtex cingulado anterior (ACC) con recompensa podría terminar como un impulso compulsivo con escalada de dosificación para intentar obtener una mayor estimulación de recompensa para restaurar la deficiencia de DA resultante. La discrepancia entre la expectación por los efectos de la droga y los efectos mermados de DA mantiene el consumo de droga en un intento por lograr la recompensa esperada. Altas dosis de estimulantes pueden provocar temblores, labilidad emocional, inquietud, irritabilidad, pánico y conducta estereotipada repetitiva. A dosis repetitivas incluso más altas, los estimulantes pueden inducir paranoia y alucinaciones, con hipertensión, taquicardia, irritabilidad ventricular, hipertermia, y depresión respiratoria. En sobredosis, los estimulantes pueden provocar fallo cardiaco agudo, apoplejía y convulsiones.

No solo el metilfenidato y las anfetaminas, sino también la cocaína son inhibidores del transportador de dopamina (DAT) y del transportador de norepinefrina (NET) (ver discusión en el Capítulo 12 y Figuras 12-25 y 12-28). La cocaína también inhibe el transportador de serotonina (SERT) y es también un anestésico local –que el propio Freud explotó para ayudar suavizar el dolor de su cáncer de mandíbula y boca. También pudo haber explotado la segunda propiedad de la droga, que es producir euforia, reducir la fatiga y crear una sensación de agudeza mental debido a la inhibición de la recaptación de dopamina en la dopamina transportadora, al menos por un tiempo, hasta que la recompensa inducida por la droga es reemplazada por la compulsividad inducida por esta misma.

Aunque no hay tratamientos aprobados para los consumidores de estimulantes y los adictos a los estimulantes, en el futuro podría haber una vacuna para la cocaína que elimine la droga antes de que llegue al cerebro, de modo que no se produzcan los efectos de refuerzo que acompañan a la ingestión de la droga. Teóricamente, también sería posible administrar intravenosamente la forma de acción prolongada de la enzima cocaína esterasa que destruye la cocaína antes de que pueda ejercer sus efectos de refuerzo, como se ha mostrado en modelos animales. La naltrexona, un antagonista μ-opioide aprobado para el tratamiento de la adicción a opioides y al alcohol, también está siendo investigada para pacientes con adicción estimulante, particularmente para los pacientes con dependencia de polisustancias tanto con el opioide heroína como con el estimulante anfetamina. La buprenorfina, un opioide sintético usado para el tratamiento del dolor y para la adicción a opioides, estimula como agonista parcial tanto los receptores μ- como los κ-opioides y puede disminuir el uso de cocaína en adictos a opioides. También está siendo estudiado en combinación con naltrexona para adictos a la cocaína que no tienen adicción opioide. La combinación resulta en una estimulación solo de receptores κ-opioides y no de los μ-opioides y puede disminuir la autoadministración compulsiva de cocaína en animales sin producir adicción opioide –lo que sugiere que, por lo menos en este caso, tres drogas podrían ser mejor que una.

## Nicotina

¿Cómo de frecuente es fumar en la práctica de la psicofarmacología clínica? Algunas estimaciones indican que más de la mitad de todos los cigarrillos son consumidos por pacientes con un trastorno psiquiátrico concurrente y que fumar es la comorbilidad más frecuente entre los pacientes con trastorno mental grave. Se calcula que en torno al 20% de la población general fuma (en Estados Unidos), aproximadamente el 30% de las personas que visitan al médico general regularmente fuma, pero que del 40% al 50% de los pacientes sometidos a alguna práctica psicofarmacológica fuma, incluyendo del 60% al 85% de los pacientes con TDAH, esquizofrenia y trastorno bipolar. Desafortunadamente, en la práctica de la salud mental a menudo no se recoge debidamente la historia sobre hábito tabáquico ni se registra como uno de los diagnósticos para fumadores. Solo el 10% aproximadamente de los fumadores comunican que se les haya ofrecido tratamiento de forma proactiva por parte de los psicofarmacólogos u otros clínicos.

La nicotina actúa directamente sobre los receptores colinérgicos de nicotina en los circuitos de la recompensa (Figura 14-7). En el capítulo 13 se explican las neuronas colinérgicas y el neurotransmisor acetilcolina, y se ilustra en las figuras 13-17 a la 13-24. Las figuras 13-20 a la 13-22 ilustran los receptores de nicotina. Existen dos subtipos principales de receptores de nicotina con presencia en el cerebro, el subtipo $\alpha_4\beta_2$ y el subtipo $\alpha_7$ (comentado en el capítulo 13 e ilustrado en la figura 13-20). Las acciones de la nicotina en el área tegmental ventral son las que están teóricamente ligadas a la adicción, concretamente la activación de los receptores postsinápticos de nicotina $\alpha_4\beta_2$ en las neuronas DA, que lleva a la liberación de DA en el *nucleus accumbens* y la activación de los receptores presinápticos nicotínicos $\alpha_7$ en las neuronas glutamatérgicas, que causa la liberación de glutamato, y, por su parte, la liberación de DA en el *nucleus accumbens* (Figura 14-9).

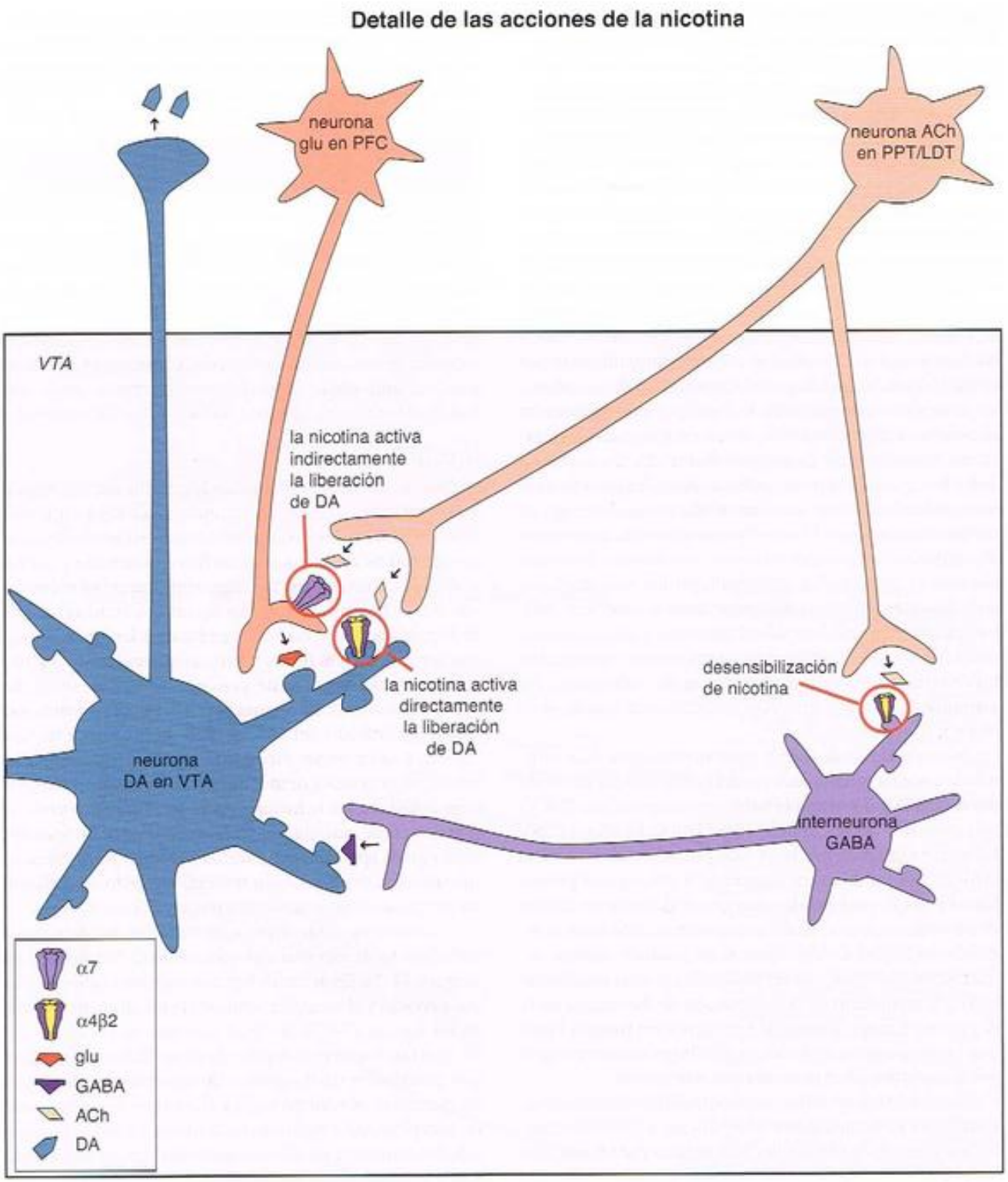



**Figura 14-9. Acciones de la nicotina.** La nicotina causa directamente la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens* por unión a los receptores nicotínicos postsinápticos $\alpha_4\beta_2$ en las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (VTA). Además, la nicotina se une a los receptores presinápticos nicotínicos $\alpha_7$ de las neuronas glutamatérgicas en el VTA, lo que conduce a cambio a la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*. La nicotina también parece desensibilizar los receptores postsinápticos $\alpha_4\beta_2$ en las interneuronas GABA en el VTA; la reducción de la neurotransmisión GABA desinhibe las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas siendo este un tercer mecanismo para aumentar la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*. PFC, córtex prefrontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental y laterodorsal tegmental.

En el capítulo 13 se exponen las acciones promotoras de liberación de los receptores nicotínicos presinápticos $\alpha_7$ en las neuronas del glutamato, que se ilustran en la figura 13-20. La nicotina también parece desensibilizar a los receptores postsinápticos $\alpha_4\beta_2$ en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral (VTA) (Figura 14-9); esto también lleva a la liberación de DA en el *nucleus accumbens* mediante la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. Las acciones de la nicotina sobre los receptores nicotínicos postsinápticos $\alpha_7$ en el córtex prefrontal pueden estar ligadas a las acciones procognitivas y de alerta mental de la nicotina pero no a acciones adictivas.

Los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ se adaptan a la liberación pulsátil crónica intermitente de nicotina de una forma que lleva a la adicción (Figura 14-10). Es decir, inicialmente, los receptores $\alpha_4\beta_2$ en el estado de reposo se abren por la administración de nicotina, que lleva a la liberación de dopamina y el refuerzo, el placer y la recompensa (Figura 14-10A). Cuando se termina el cigarrillo, estos receptores se desensibilizan, de forma que no pueden funcionar temporalmente reaccionando a la acetilcolina o a la nicotina (Figura 14-10A). En términos de obtener alguna recompensa adicional, uno podría dejar de fumar en este punto. Una interesante pregunta es ¿cuánto dura la desensibilización de los receptores de nicotina? La respuesta parece ser: aproximadamente lo que dura inhalar todas las caladas de un cigarrillo estándar y consumirlo. Por tanto, la longitud de un cigarro no es meramente una casualidad. Acortarlo no maximiza el placer, alargarlo es un gasto, puesto que los receptores estarán todos desensibilizados en cualquier caso (Figura 14-10A).

El problema para el fumador es que, cuando los receptores se resensibilizan a su estado de reposo, surgen las ansias (*craving*) y la abstinencia debido a la falta de liberación de más dopamina (Figura 14-10A). Otra cuestión interesante es: ¿cuánto se tarda en resensibilizar los receptores de nicotina? La respuesta parece ser: aproximadamente el tiempo que tarda un fumador entre dos cigarrillos. Para una media de un paquete al día de un fumador que está despierto 16 horas, esto supondría 45 minutos, lo que posiblemente explica por qué hay 20 cigarrillos en un paquete (lo suficiente para que un fumador medio mantenga sus receptores de nicotina completamente desensibilizados durante todo el día).

Mantener inactivos todo el tiempo a los receptores de nicotina mediante su desensibilización lleva a las neuronas a intentar superar esta falta de receptores activos regulando al alza el número de receptores (Figura 14-10B). Eso, sin embargo, es fútil, puesto que la nicotina los desensibiliza a todos la siguiente vez que se fuma un cigarro (Figura 14-10C). Además, esta regulación al alza es realmente autodestructiva, puesto que sirve para amplificar el *craving* que ocurre cuando los receptores extra son resensibilizados a su estado de reposo (Figura 14-10C).

Desde el punto de vista de los receptores, el objetivo de fumar es desensibilizar todos los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$, conseguir la máxima liberación de DA, y prevenir el *craving*. Los escáneres con tomografía por emisión de positrones (PET) de los receptores $\alpha_4\beta_2$ en fumadores humanos confirman que los receptores nicotínicos están expuestos a la suficiente nicotina para que la duración de cada cigarrillo cumpla esto. El *craving* parece iniciarse al primer signo de la resensibilización de los receptores de nicotina. Por eso lo peor de la resensibilización de los receptores es el *craving*. Lo mejor desde el punto de vista del fumador es que cuando el receptor se resensibiliza está disponible para liberar dopamina y causar placer o eliminar las ansias y la abstinencia de nuevo.

Tratar la dependencia a la nicotina no es fácil. Hay evidencias de que la adicción a la nicotina comienza con el primer cigarrillo; en animales de experimentación se observan signos persistentes un mes después de la primera dosis (ej., activación del córtex cingulado anterior durante este tiempo tras una sola dosis). El *craving* empieza durante el primer mes de administración repetida. Quizá es más problemático el hallazgo del "aprendizaje diabólico" que se produce en el consumo de cualquier tipo de sustancia de abuso, incluida la nicotina, y que puede ser muy, muy duradero una vez que la exposición se ha suspendido. Algunas evidencias sugieren que estos cambios perduran toda la vida en forma de "memoria molecular" a la nicotina incluso en exfumadores que han permanecido durante mucho tiempo en abstinencia. Uno de los primeros agentes que han probado su efectividad con éxito es la propia nicotina, pero con una vía de administración diferente a la inhalación fumada: chicles, pastillas, esprays nasales, inhaladores, y parches transdérmicos. La liberación de nicotina por estas otras rutas no produce los altos niveles ni los picos pulsátiles que son liberados al cerebro al fumar, así que no son muy reforzadoras. Sin embargo, liberaciones alternativas de nicotina pueden ayudar a reducir las ansias debido a una cantidad constante de nicotina que es liberada y presumiblemente desensibiliza un importante número de receptores nicotínicos resensibilizados y con *craving*.

Otro tratamiento para la dependencia de la nicotina es el agonista parcial nicotínico (APN) vareniclina, un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ (Figura 14-11 y 14-12). La figura 14-11 contrasta el efecto de los NPAs con agonistas nicotínicos completos y con antagonistas nicotínicos en los canales catiónicos asociados a los receptores colinérgicos nicotí-

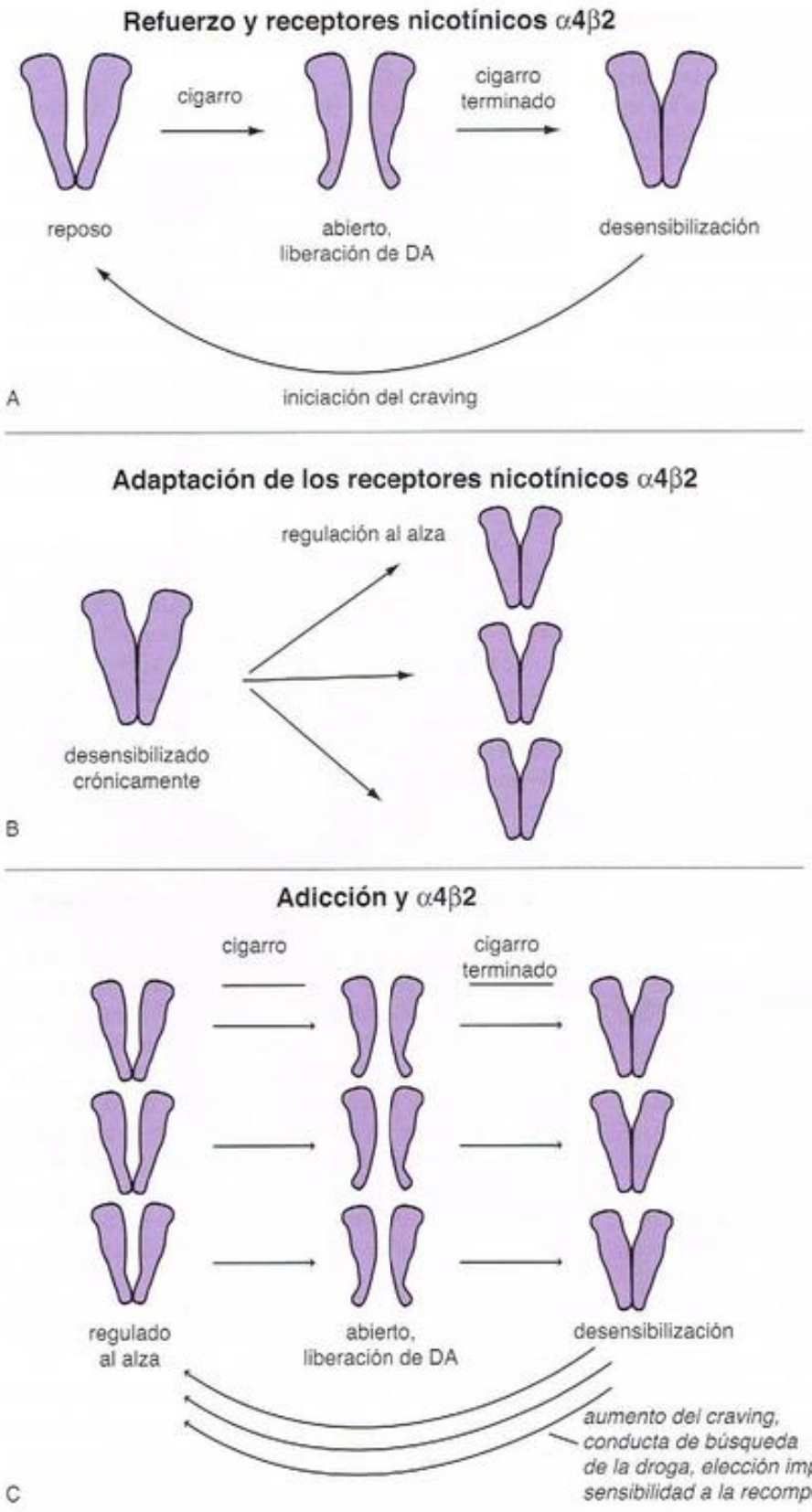



**Figura 14-10. Refuerzo y receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.** (A) En estado de reposo los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ están cerrados (izquierda). La administración de nicotina, como al fumar un cigarrillo, produce la apertura del receptor, lo que a su vez conduce a la liberación de dopamina (en medio). La estimulación a largo plazo de estos receptores lleva a su desensibilización, de tal modo que pueden dejar de reaccionar temporalmente a la nicotina (o a la acetilcolina); esto ocurre aproximadamente en el mismo tiempo que se tarda en fumar un cigarrillo (derecha). Cuando los receptores se resensibilizan, inician el *craving* y el síndrome de abstinencia debido a la falta de liberación de más dopamina. (B) Con la desensibilización crónica, los receptores $\alpha_4\beta_2$ se regulan al alza para compensarlo. (C) Si se continúa fumando, sin embargo, la administración repetida de nicotina continúa llevando a la desensibilización de todos esos receptores $\alpha_4\beta_2$ y entonces la regulación al alza no hace ningún bien. De hecho, la regulación al alza puede llevar a amplificar el *craving* cuando los receptores extra se resensibilizan a su estado de reposo.

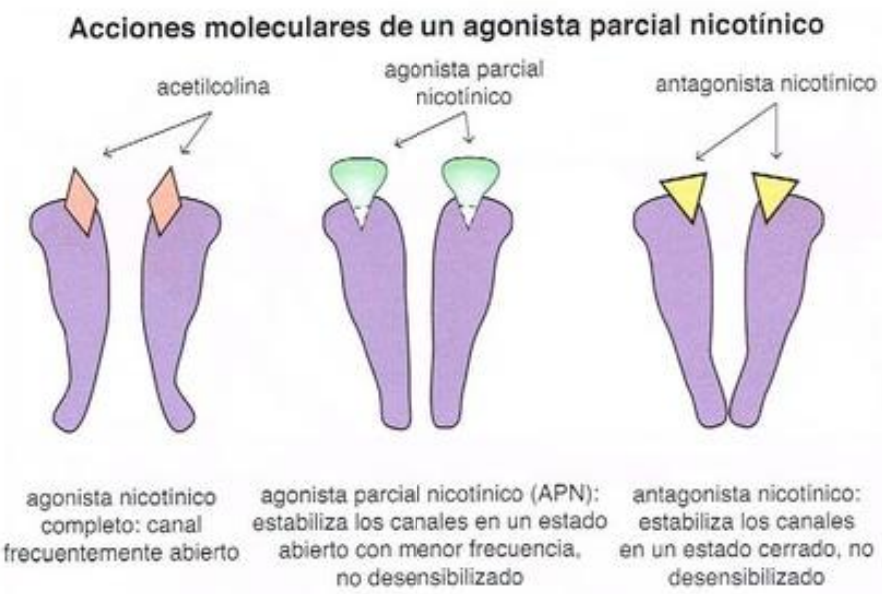



**Figura 14-11. Acciones moleculares de un agonista parcial nicotínico.** Los agonistas completos de los receptores $\alpha_4\beta_2$ como la acetilcolina y la nicotina, provocan que los canales se abran frecuentemente (izquierda). Por el contrario, los antagonistas de esos receptores los estabilizan en un estado cerrado, tal que no puedan llegar a desensibilizarse (derecha). Los agonistas parciales nicotínicos (APNs) estabilizan los canales en un estado intermedio, provocando que se abran con menos frecuencia que con un agonista total pero con mayor frecuencia que con un antagonista (en medio).

nicos. Los agonistas nicotínicos totales incluyen la acetilcolina, un agonista completo de acción corta, y la nicotina, un agonista completo de acción larga. Estos abren el canal total y frecuentemente (Figura 14-11, a la izquierda). En contraste, los antagonistas nicotínicos estabilizan el canal en estado cerrado pero no desensibilizan estos receptores (Figura 14-11, a la derecha). Los APN estabilizan los canales nicotínicos en un estado intermedio, en el cual no se desensibilizan y donde se abren menos frecuentemente que con un agonista total pero más frecuentemente que con un antagonista (Figura 14-11, en el medio).

¿Cómo de adictivo es el tabaco y cómo de bien funcionan los agonistas nicotínicos parciales para conseguir dejar de fumar? Alrededor de dos tercios de fumadores quiere dejarlo, un tercio lo intenta, pero solo un 2%-3% lo consigue. De todas las drogas de abuso, algunos estudios muestran que el tabaco tiene la mayor probabilidad de causar dependencia cuando se ha probado al menos una vez (Tabla 14-3) Se puede argumentar, entonces, que la nicotina puede ser la sustancia conocida más adictiva. La buena noticia es que el APN vareniclina triplica o cuadriplica los porcentajes de abandono al mes, a los 6 meses y al año comparados con el placebo. La mala noticia es que eso significa que aproximadamente solo el 10% de fumadores que tomen vareniclina se mantienen abstinentes un año después. A muchos de esos pacientes se les prescribe vareniclina solo durante 12 semanas, lo que puede ser un periodo de tiempo demasiado corto para una efectividad máxima.

Otra estrategia al tratamiento para dejar de fumar es intentar reducir el *craving* que ocurre durante la abstinencia potenciando la dopamina con el inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (NDRI) bupropion (ver capítulo 7, Figuras 7-35 hasta 7-37). La idea es devolver algo de la dopamina a los ansiosos receptores postsinápticos D2 en el *nucleus accumbens* mientras se reajustan a la falta de su dopamina "fija" desde la reciente abstinencia de nicotina (Figura 14-13). Así, mientras el individuo fuma, la dopamina es liberada felizmente en el *nucleus accumbens* a causa de la acción de la nicotina en los receptores $\alpha_4\beta_2$ de las neuronas dopaminérgicas en el VTA (mostradas en la Figura 14-13A). Cuando se deja de fumar, los receptores de nicotina resensibilizados dejan de recibir nicotina y se produce el *craving* debido a la ausencia de liberación de dopamina en el *nucleus accumbens* ("¿dónde está mi dopamina?" Figura 14-13B). Cuando el IRND bupropion es administrado, teóricamente se libera un poco de DA en el *nucleus accumbens*, haciendo menor el *craving* pero normalmente sin eliminarlo (Figura 14-13C). ¿Cómo de efectivo es el bupropion para dejar de fumar? La proporción de abandono para el bupropion es la mitad aproximadamente de la vareniclina. La proporción de abandono de la nicotina con rutas de administración alternativas como los parches transdérmicos es similar a la del bupropion. Las nuevas estrategias para el tratamiento de la adicción incluyen la investigación de vacunas nicotínicas y otros agentes nicotínicos colinérgicos de acción directa.

## Alcohol

En el caso del pintor Vincent Van Gogh, reconocido alcohólico, hay quien especula que se estaba automedicando su trastorno bipolar de este modo –una idea reforzada por esta explicación. "Si la tormenta interior resuena de-

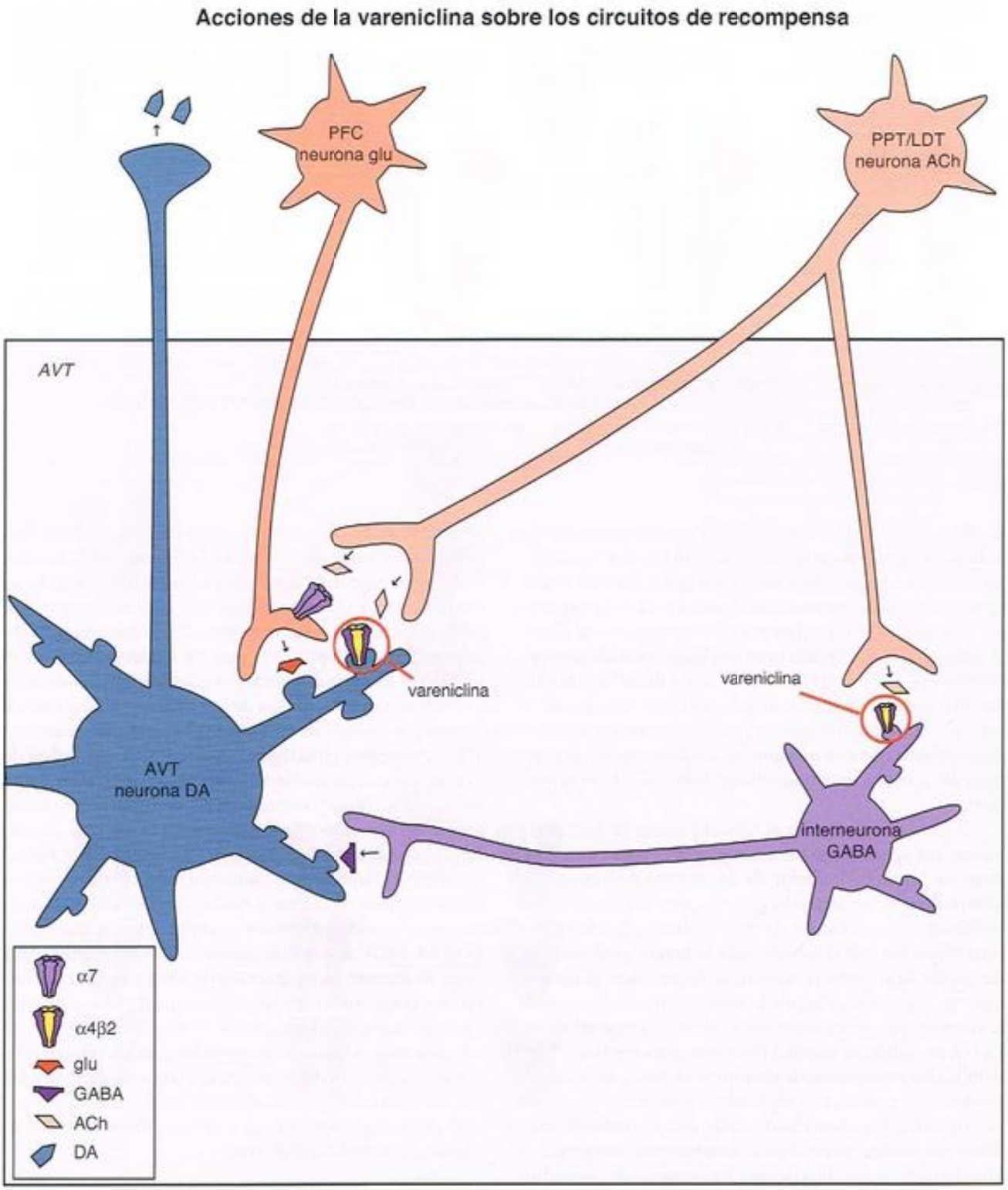



**Figura 14-12. Las acciones de la vareniclina en los circuitos de la recompensa.** La vareniclina es un agonista parcial nicotínico (APN) selectivo del subtipo de receptores $\alpha_4\beta_2$. Se muestran todas sus acciones en los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ –localizados en las neuronas dopaminérgicas, glutamatérgicas, y en las interneuronas GABAérgicas en el VTA. PFC, córtex prefrontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental y laterodorsal tegmental.

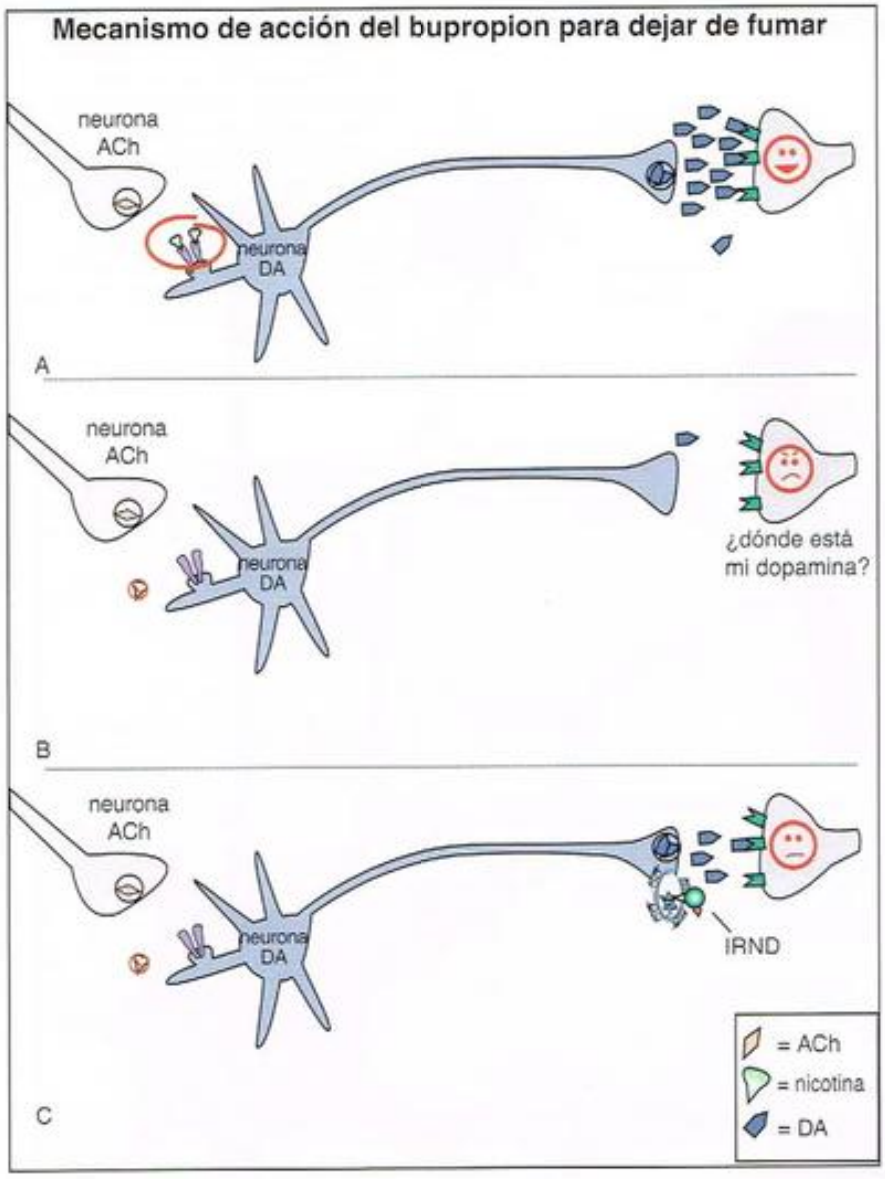
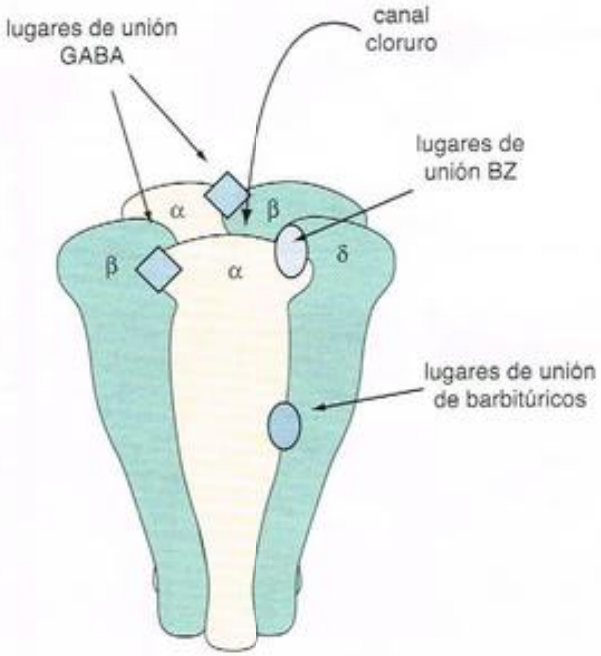



**Figura 14-13. Mecanismo de acción del bupropion para dejar de fumar.** (A) Un fumador habitual reparte la nicotina de forma fiable (círculo), liberando la dopamina en el área límbica a intervalos frecuentes, lo que es muy gratificante para los receptores límbicos de dopamina $D_2$, a la derecha. (B) Sin embargo, durante los intentos de dejar de fumar, la dopamina se interrumpirá cuando la nicotina deje de liberarla de las neuronas mesolímbicas. Esto altera a los receptores límbicos postsinápticos de la $D_2$ y conduce al *craving* y a lo que algunos llaman "ataque de nicotina". (C) Una estrategia terapéutica para disminuir el *craving* durante las primeras etapas al dejar de fumar es repartir un poco de la propia dopamina bloqueando la recaptación de dopamina directamente en el nervio terminal con bupropion. Aunque no tan potente como la nicotina, mitiga la abstinencia y puede hacerla más tolerable.

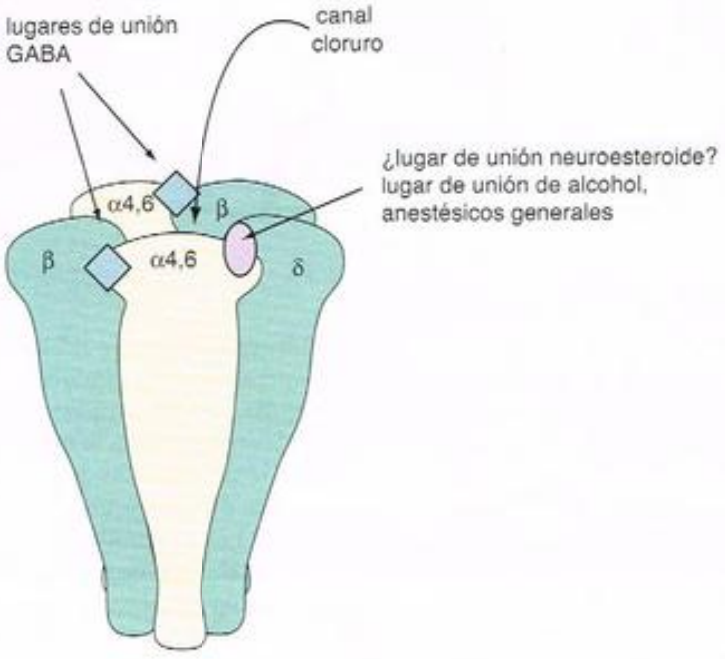
masiado fuerte, yo también bebo fuerte para aturdirme." El alcohol puede aturdir pero no trata los trastornos psiquiátricos de forma adaptativa a largo plazo. Desafortunadamente, muchos alcohólicos que tienen trastornos psiquiátricos comórbidos continúan automedicándose con alcohol en vez de buscar un tratamiento y recibir un agente psicofarmacológico más apropiado. Además de la frecuente comorbilidad con trastornos psiquiátricos, se estima que el 85% de los alcohólicos también fuma.

De manera simplificada, el alcohol actúa aumentando la neurotransmisión inhibitoria en las sinapsis GABAérgicas y también reduciendo la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis glutamatérgicas. Las acciones del alcohol en las sinapsis GABAérgicas incrementan la liberación de GABA por el bloqueo de los receptores $GABA_B$ presinápticos; también actúa en los receptores postsinápticos $GABA_A$, especialmente en los del subtipo δ, los cuales responden a la modulación neuroesteroide pero no a la modulación de las benzodiacepinas, bien por acciones directas o liberando neuroesteroides (Figura 14-14). Los receptores $GABA_A$ del subtipo δ se comentaron en el Capítulo 9 e ilustraron en la Figura 9-21. El alcohol actúa en los receptores presinápticos metabotrópicos del glutamato (mGluR) y en los canales de calcio presinápticos voltaje-dependientes para inhibir la liberación del glutamato (Figura 14-15). Los mGluR fueron presentados en el Capítulo 4, e ilustrados en las Figuras 4-22 a 4-23. Los canales de calcio voltaje-depen-

## Lugares de unión para las fármacos hipnóticos sedantes




A receptores de benzodiacepinas: subtipos α1, α2, α3, α5




B receptores de benzodiacepinas: δ subtipos α4 y 6

**Figura 14-14. Lugares de unión para los fármacos hipnóticos sedantes.** (A) Tanto las benzodiacepinas como los barbitúricos actúan en los receptores $GABA_A$, pero en diferentes lugares de unión. Las benzodiacepinas no actúan en todos los receptores $GABA_A$; es más, son selectivas para los subtipos $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\alpha_3$, y $\alpha_5$. (B) Los anestésicos generales, el alcohol y los neuroesteroides pueden unirse a otros tipos de receptores $GABA_A$, particularmente aquellos que contienen las subunidades δ.

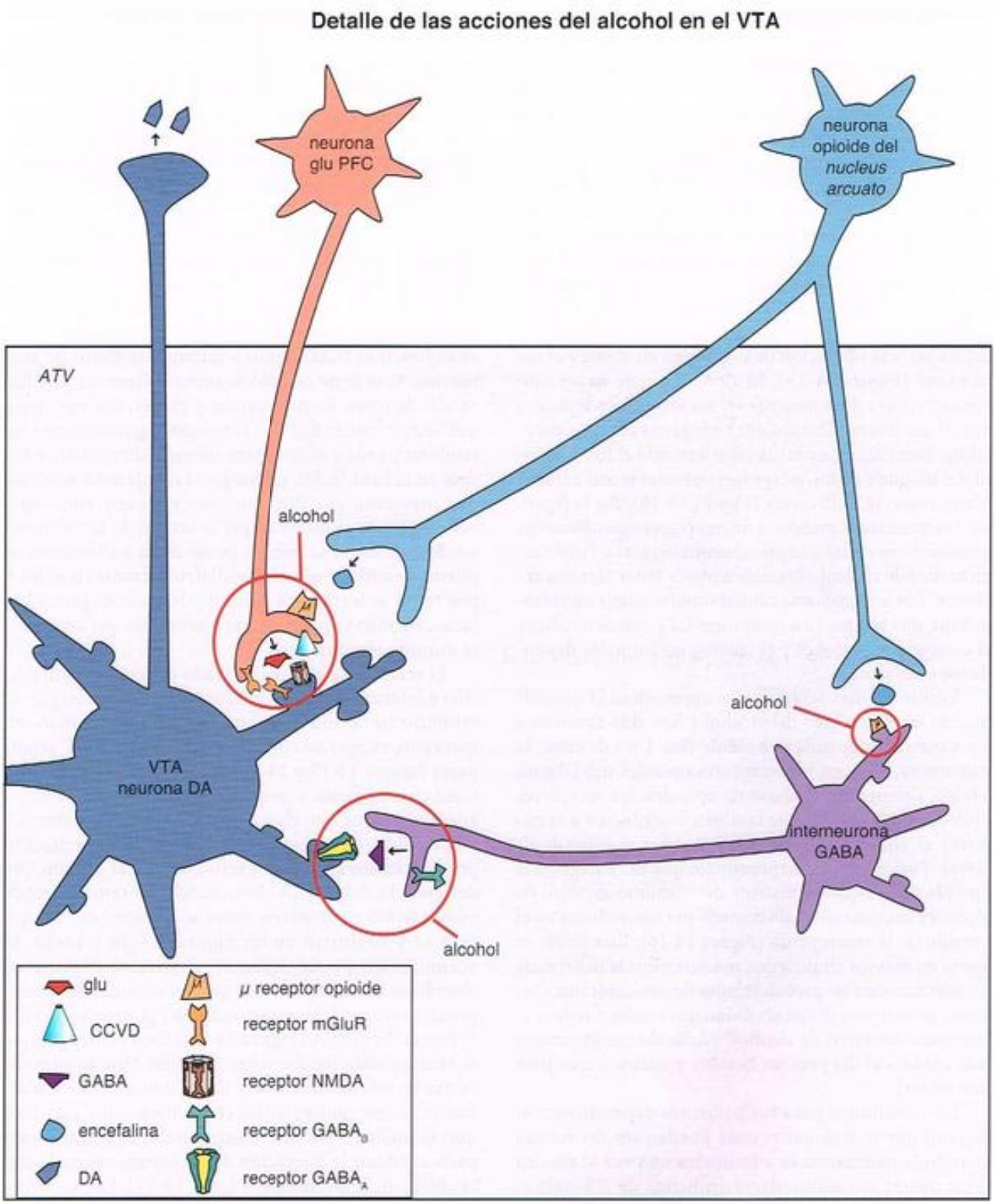



**Figura 14-15. Acciones del alcohol en el área tegmental ventral (VTA).** Las neuronas opioides establecen sinapsis en el VTA con las interneuronas GABAérgicas y con los terminales nerviosos presinápticos de las neuronas glutamatérgicas. El alcohol actúa bien directamente sobre los receptores μ o bien produciendo la liberación de opioides endógenos como la encefalina. El alcohol también actúa en los receptores glutamatérgicos metabotrópicos presinápticos (mGluRs) y en los canales del calcio regulados por voltaje (VSCCs) presinápticos para inhibir la liberación de glutamato. Finalmente, el alcohol aumenta la liberación del GABA mediante el bloqueo de los receptores $GABA_B$ presinápticos y por supuestas acciones directas o indirectas en los receptores $GABA_A$.

dientes y su papel en la liberación del glutamato fueron descritos en el Capítulo 3 e ilustrados en las Figuras 3-22 a 3-24. El alcohol puede tener también algunos efectos directos o indirectos en la reducción de las acciones del glutamato en los receptores postsinápticos NMDA y los receptores postsinápticos mGlu (Figura 14-15). Los efectos de refuerzo del alcohol teóricamente están mediados no solo por sus efectos en las sinapsis de glutamato y GABA sino también por las acciones en las sinapsis opioides del circuito de recompensa mesolímbica (Figura 14-15). Las neuronas opioides surgen en el *nucleus arcuato* y se proyectan al VTA, estableciendo sinapsis con neuronas GABA y neuronas de glutamato. El resultado neto de las acciones del alcohol sobre las sinapsis sería la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens* (Figura 14-15). El alcohol puede hacer esto bien actuando directamente en los receptores opiáceos mu o bien liberando opioides endógenos como la encefalina. Estas acciones del alcohol han sido el fundamento del bloqueo de los receptores opioides μ con antagonistas como la naltrexona (Figura 14-16). En la figura 14-7 se muestra la presencia de receptores cannabinoides presinápticos en las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas, donde el alcohol también puede tener algunas acciones. Los antagonistas cannabinoides como un rimonabant, que bloquea los receptores CB1, pueden reducir el consumo de alcohol y el *craving* en animales dependientes del alcohol.

Varios agentes terapéuticos aprovechan el conocimiento farmacológico del alcohol y han sido aprobados para tratar la dependencia alcohólica. Uno de ellos, la naltrexona, bloquea los receptores opioides mu (Figura 14-16). Como para el abuso de opioides, los receptores opioides mu teóricamente también contribuyen a la euforia y al "subidón" derivado del consumo excesivo de alcohol. Por eso no es sorprendente que un antagonista opioide mu bloquee el disfrute del consumo excesivo de alcohol e incremente la abstinencia por sus acciones en el circuito de la recompensa (Figura 14-16). Esta teoría se apoya en ensayos clínicos que muestran que la naltrexona no solo aumenta las probabilidades de conseguir una abstinencia completa del alcohol sino que también reduce el "consumo excesivo de alcohol" (definido como cinco o más bebidas al día para un hombre y cuatro o más para una mujer).

Los resultados para los pacientes dependientes al alcohol que toman naltrexona pueden ser favorables cuando la naltrexona se administra una vez al mes en inyecciones intramusculares en forma de XR-naltrexona. Eso puede ser debido a que este método de administración fuerza la adherencia al tratamiento al menos durante un mes. La administración mensual, mejor que la diaria, puede ser lo que el circuito de la recompensa necesita para alguien con problemas de abuso de sustancias. Como se comentó anteriormente, los pacientes adictos a varias sustancias pierden su capacidad para tomar decisiones razonables y en su lugar responden de forma inmediata e impulsiva a su deseo de buscar drogas, y tienen una amplísima capacidad para negar la naturaleza maladaptativa de sus decisiones compulsivas. Ya es suficientemente difícil conseguir que un paciente con un trastorno por abuso de sustancias entre en tratamiento o tome medicación, como para dejar que esa persona sola tome la decisión cada día no solo de mantenerse abstinente sino también de tomar la medicación. Aceptando la adicción y la naturaleza humana tal como son, no es sorprendente que estos pacientes frecuentemente abandonen el tratamiento y retomen el abuso de sustancias. Si se bebe cuando se toma naltrexona, la liberación de opioides no alcanza el placer, así que ¿para qué seguir bebiendo? Por supuesto, algunos pacientes también pueden decir ¿para tomar naltrexona?, y recaer en la bebida. Sin embargo, si el sujeto ha recibido una inyección que dura un mes, y recae y empieza a beber, no podrá interrumpir la acción de la naltrexona. Entonces, si se bebe a pesar de la naltrexona, se puede descubrir que no se disfruta como siempre y por tanto se terminará parando después de pocas bebidas. Incluso se puede llegar a estar otra vez abstinente durante algunos días.

El acamprosato es un derivado del aminoácido taurina e interactúa tanto con el sistema glutamatérgico al inhibirlo como con el sistema GABAérgico para incrementarlo, es algo así como un "alcohol artificial" (comparar figuras 14-15 y 14-17). Así, cuando el alcohol se toma crónicamente y después se abandona, los cambios adaptativos que esto causa en el sistema glutamatérgico y el GABAérgico crean un estado de sobreexcitación por glutamato e incluso excitoxicidad, al tiempo que deficiencia del GABA. Demasiado glutamato puede causar daños neuronales, como se comentó en el Capítulo 13 y se ilustró en las Figuras 13-28 y 13-29. El acamprosato puede sustituir al alcohol durante su abandono hasta el punto en que las acciones del acamprosato mitigan la hiperactividad del glutamato y la deficiencia del GABA (Figura 14-17). Esto ocurre porque el acamprosato parece tener acciones bloqueantes directas en ciertos receptores del glutamato, particularmente los receptores mGlu (específicamente mGlu5 y quizás mGlu2). De uno u otro modo, el acamprosato parece reducir la liberación de glutamato asociada con la abstinencia alcohólica (Figura 14-17). Las acciones, si existen, sobre los receptores NMDA pueden ser indirectas como las acciones en los sistemas GABAérgicos, ambas pueden ser efectos secundarios en el sentido de las acciones del acamprosato en los receptores mGlu (Figura 14-17).

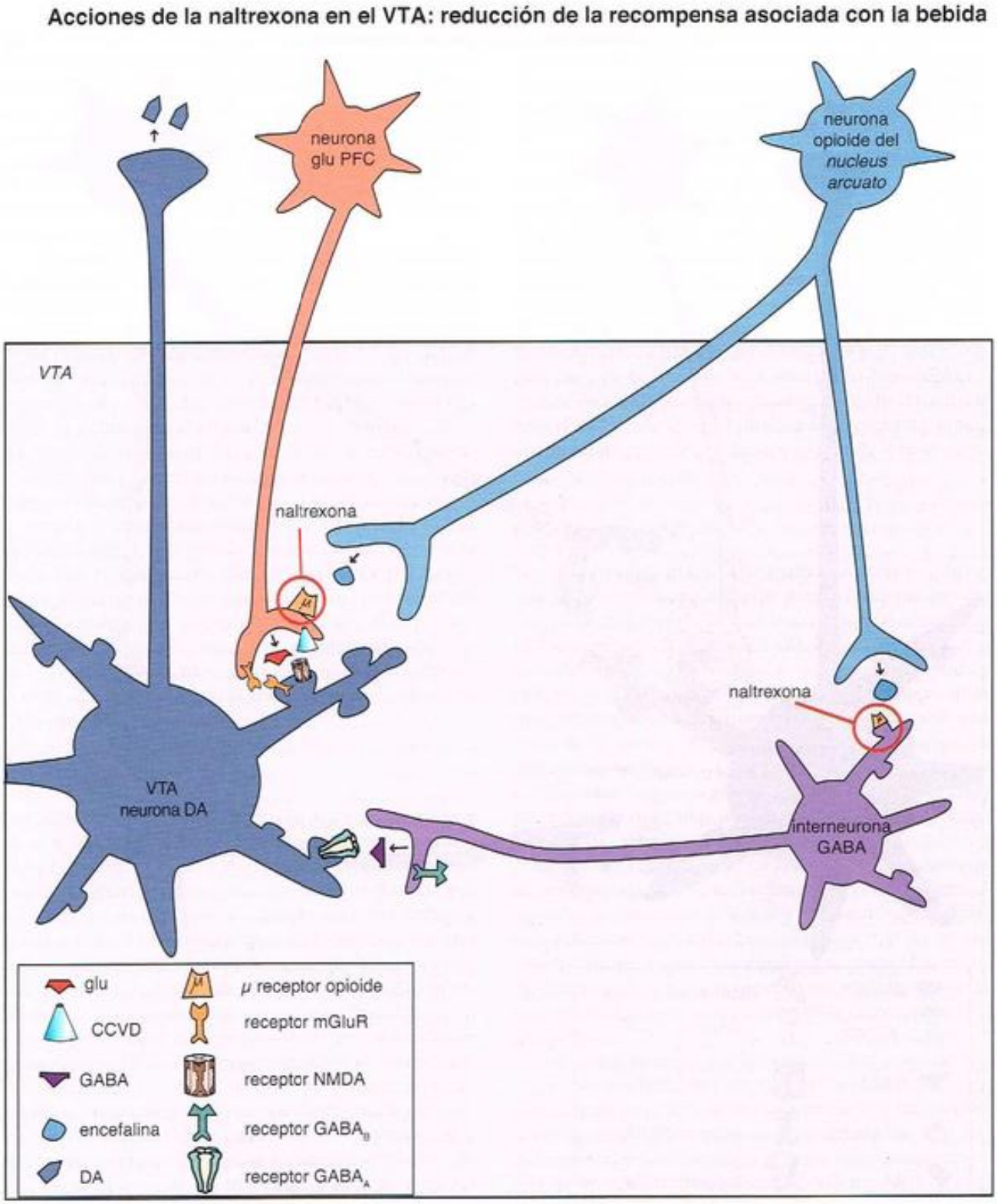



**Figura 14-16. Acciones de la naltrexona en el área tegmental ventral (VTA).** Las neuronas opioides establecen sinapsis en el VTA con las interneuronas GABAérgicas y con los terminales nerviosos presinápticos de las neuronas glutamatérgicas. El alcohol actúa bien directamente sobre los receptores μ o bien produciendo la liberación de opioides endógenos como la encefalina; en cualquiera de los casos, el resultado es el aumento de la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ; así, bloquea los efectos placenteros del alcohol mediados por los receptores opioides μ.

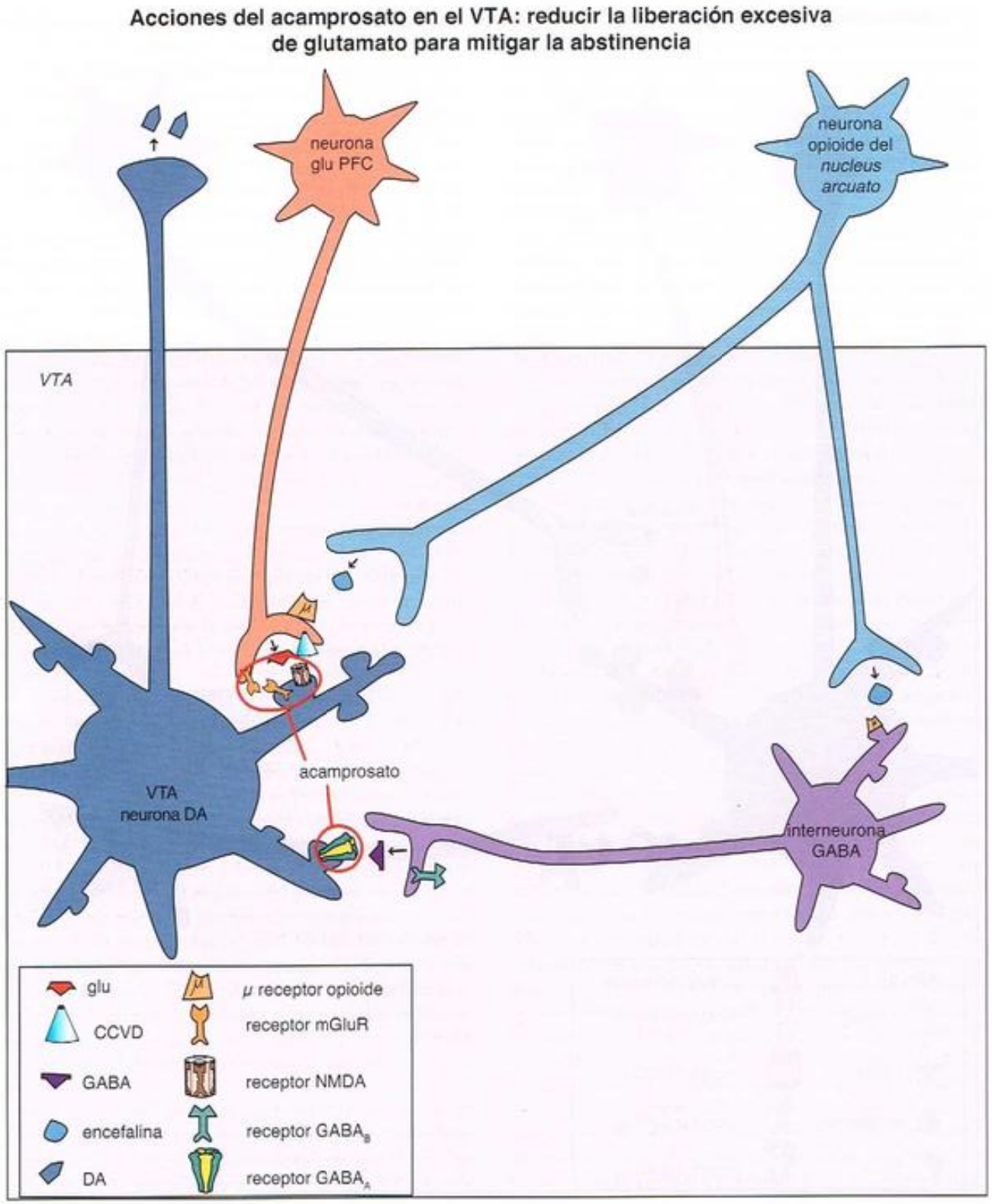



**Figura 14-17. Acciones del acamprosato en el área tegmental ventral (VTA).** El acamprosato parece bloquear los receptores glutamatérgicos, particularmente los receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluRs) y quizá también los receptores del ácido *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Cuando se toma alcohol crónicamente y después se deja, los cambios adaptativos que se producen en el sistema del glutamato y el GABA crean un estado de sobreexcitación glutamatérgica tanto como de deficiencia GABAérgica. Bloqueando los receptores glutamatérgicos, el acamprosato puede mitigar la hiperexcitabilidad del glutamato durante la abstinencia alcohólica.

El disulfiram es el fármaco clásico para el tratamiento del alcoholismo. Es un inhibidor irreversible de la aldehído deshidrogenasa, y cuando se ingiere alcohol, se producen niveles tóxicos de acetaldehído por su acumulación. Esto produce una experiencia aversiva –con acaloramiento, náuseas, vómitos e hipotensión– que con suerte condiciona al paciente a una respuesta negativa a la bebida y no a la positiva. Obviamente, la adherencia es un problema con este agente, y las reacciones aversivas que causa, ocasionalmente, son peligrosas.

Algunos agentes experimentales prometedores para el tratamiento de la dependencia alcohólica incluyen el anticonvulsivo topiramato (comentado con más detalle en la sección sobre la obesidad más adelante), los antagonistas de $5HT_3$ (mecanismo explicado en el Capítulo 7 e ilustrado en la Figura 7-46), y los antagonistas del receptor cannabinoide $CB_1$. Hay nuevos antagonistas opioides como el nalmefeno (Selinco®) que están en la última fase de ensayos clínicos. El tema de cómo tratar el abuso de alcohol y la dependencia es complejo, y los tratamientos psicofarmacológicos son más efectivos cuando se integran con terapias estructuradas como el programa de 12 pasos, que queda fuera del objetivo de este texto. Esperamos que los clínicos, con el tiempo, aprenderán a apoyarse mejor en los distintos tratamientos para el alcoholismo disponibles en la actualidad y determinar si pueden ser usados para tratar esta enfermedad devastadora y conseguir mucho mejores resultados que los obtenidos cuando el tratamiento no es facilitado, aceptado o continuado.

## Hipnóticos sedantes

Los hipnóticos sedantes incluyen los barbitúricos y agentes relacionados como el etclorvinol y el etinamato, el hidrato del cloral y derivados, y también derivados de la piperidindiona tales como la glutetimida y el metiprilon. Los expertos, a menudo, también incluyen el alcohol, las benzodiacepinas (explicadas en el Capítulo 9) y los fármacos hipnóticos Z (Capítulo 11) en esta clase. El mecanismo de acción de los hipnóticos sedantes es básicamente el mismo que se describió en el Capítulo 9 e ilustró en la Figura 9-23 para la acción de las benzodiacepinas: concretamente, hay unos moduladores alostéricos positivos (PAMs) para los receptores $GABA_A$. Las acciones de los hipnóticos sedantes se centran en el receptor $GABA_A$ dentro de los circuitos de la recompensa (Figura 14-7). Las acciones moleculares de todos los hipnóticos sedantes son similares, pero las benzodiacepinas y los barbitúricos parecen funcionar en diferentes lugares y solo en algunos subtipos de receptores $GABA_A$, concretamente aquellos con subunidades $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\alpha_3$, o $\alpha_5$ (Figura 14-14). Los barbitúricos son mucho menos seguros en caso de sobredosis que las benzodiacepinas, causan dependencia más frecuentemente, se abusa de ellos más a menudo, y producen reacciones de abstinencia mucho más peligrosas. Aparentemente, el lugar del receptor en los receptores $GABA_A$ que media las acciones farmacológicas de los barbitúricos es más propenso a desensibilizarse con consecuencias más peligrosas incluso que los del receptor de benzodiacepinas (Figura 14-14). Los lugares para los barbitúricos también deben mediar una euforia más intensa y una sensación de tranquilidad más deseable que la del lugar de recepción de las benzodiacepinas. Dado que las benzodiacepinas generalmente son una alternativa adecuada a los barbitúricos, los psicofarmacólogos pueden ayudar a minimizar el abuso de barbitúricos prescribiéndolos con muy poca frecuencia o no haciéndolo en absoluto. En casos de reacciones de abstinencia, reintroducir y después ajustar progresivamente los barbitúricos bajo estrecha supervisión clínica puede ayudar al proceso de desintoxicación.

## Opioides

Los opioides actúan como los neurotransmisores liberados de las neuronas que parten desde el *nucleus arcuato* y se proyectan tanto al VTA como al *nucleus accumbens* y liberan encefalina (Figura 14-18). De forma natural, los opioides endógenos actúan sobre una variedad de subtipos de receptores. Los tres subtipos de receptores más importantes son los receptores opioides μ, δ y κ (Figura 14-18). El cerebro produce una variedad de sustancias endógenas propias parecidas a los opioides, algunas veces llamadas "la propia morfina del cerebro". Todos estos péptidos son derivados de precursores proteicos llamados POMC (proopiomelanocortina), proencefalina y prodinorfina (Figura 14-18). Partes de estos precursores se separan para formar endorfinas y encefalinas almacenadas en las neuronas opiáceas y presumiblemente liberadas durante la neurotransmisión para mediar las acciones de las sustancias endógenas parecidas a los opioides, incluyendo un papel como mediadores en el refuerzo y el placer en el circuito de la recompensa (Figuras 14-7).

Se piensa también que los opiáceos exógenos en forma de analgésicos (tales como la oxicodona, la hidrocodona, etc.) o de drogas de abuso (como la heroína) actúan como agonistas de los receptores opioides μ, δ y κ, particularmente en los receptores μ. A las dosis analgésicas y por encima de ellas, los opiáceos inducen euforia, lo cual es su principal propiedad reforzadora. Los opiáceos también pueden producir una breve pero intensísima euforia, a veces llamada "*rush*", seguida de una profunda sensación de tranquilidad, que puede durar varias horas, seguida, a su vez, por somnolencia ("cabezadas"), labilidad

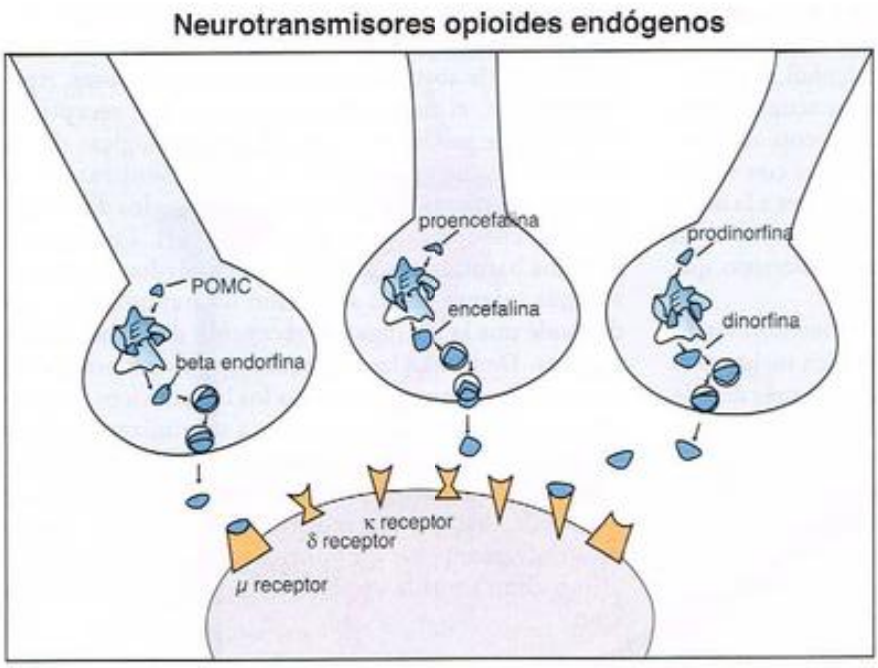



**Figura 14-18. Neurotransmisores opioides endógenos.** Las drogas opioides actúan en una variedad de receptores llamados receptores opioides; los más importantes son μ, δ y κ. Las sustancias endógenas parecidas a los opioides son péptidos derivados de los precursores protéicos llamados POMC (proopiomelanocortina), proencefalina y prodinorfina. Partes de esos precursores proteicos se separan para formar endorfinas, encefalinas o dinorfina, las cuales son almacenadas en las neuronas opioides y presumiblemente liberadas durante la neurotransmisión para mediar el refuerzo y el placer.

afectiva, obnubilación mental, apatía y lentitud motora. En sobredosis, estos mismos agentes actúan como depresores de la respiración y también pueden inducir coma. La acción aguda de los opiáceos se puede revertir por antagonistas opiáceos sintéticos como la naloxona y la naltrexona, los cuales compiten como antagonistas en los receptores opioides.

Cuando se administran opiáceos crónicamente, con facilidad pueden causar tolerancia y dependencia. La adaptación de los receptores opioides ocurre con bastante rapidez después de la administración crónica de opiáceos. El primer signo de esto es la necesidad del paciente de tomar cada vez dosis más altas de opiáceos para aliviar el dolor o inducir la euforia deseada. A la larga puede haber poca distancia entre la dosis que causa euforia y la que produce los efectos tóxicos de una sobredosis. Otro signo de dependencia y de que los receptores opioides se han adaptado, disminuyendo su sensibilidad a las acciones agonistas, es la producción de un síndrome de abstinencia una vez que el opiáceo administrado crónicamente va desapareciendo. Los antagonistas opioides como la naloxona pueden precipitar un síndrome de abstinencia en una persona dependiente de los opiáceos. Este síndrome se caracteriza por sensaciones de disforia, ansias por otra dosis de opiáceo, irritabilidad, y signos de hiperactividad autonómica como taquicardia, temblor y sudoración. También la piloerección ("piel de gallina") se asocia frecuentemente a la abstinencia a los opiáceos, especialmente cuando la droga se suspende bruscamente ("mono"). Esto es tan horrible subjetivamente que el consumidor de opiáceos normalmente no se detendrá ante nada con el fin de conseguir otra dosis para aliviar esos síntomas. Así, lo que pudo empezar como una búsqueda de euforia puede acabar como un intento de evitar la abstinencia. La clonidina, un agonista adrenérgico $\alpha_2$, puede reducir los signos de hiperactividad autonómica durante el síndrome de abstinencia y ayudar en el proceso de desintoxicación.

Los receptores opioides pueden readaptarse a la normalidad si se les da la oportunidad de hacerlo, en ausencia de una toma adicional de opiáceos. Esto puede resultar demasiado difícil de tolerar, por lo que la reinstauración de otro opiáceo, como la metadona, que se puede administrar oralmente e ir reduciendo poco a poco, puede ayudar en el proceso de desintoxicación. Un agonista parcial del receptor opioide mu, la buprenorfina, disponible actualmente en una formulación de dosificación sublingual combinada con naloxona, puede sustituir también a agonistas completos más fuertes y después ir reduciéndose. Se combina con la naloxona, que no se absorbe oralmente o sublingualmente para prevenir el abuso intravenoso del fármaco, ya que la inyección de la combinación de buprenorfina y naloxona no produce subida e incluso puede precipitar un síndrome de abstinencia. Los tratamientos de sustitución de agonistas se utilizan mejor en el contexto de un programa de tratamiento de mantenimiento estructurado, que incluye análisis de orina aleatorios para controlar la presencia de droga, además de servicios psicológicos, médicos y de orientación vocacional. Para sujetos que pueden dejar de tomar

opioides durante 7–10 días de modo que no ocurran síntomas de abstinencia graves, la naltrexona inyectable de acción prolongada puede ser muy efectiva como terapia para la adicción a opioides, ya que este fármaco bloquea cualquier intento de "hacer trampas" durante un mes y previene las acciones farmacológicas del abuso de opioides en la zona del μ-opioide, permitiendo así la desintoxicación incluso si el paciente intenta tomar un opioide. Este es el mismo fármaco en la misma formulación anteriormente expuesto y aprobado para el tratamiento de abuso del alcohol.

No todos los sujetos que abusan de opioides responden al estereotipo de adicto que fuma o se inyecta, que vive en la calle y vive de acciones relacionadas con la delincuencia. También hay una grave epidemia actual de abuso oral de opioides de prescripción por parte de trabajadores o de estudiantes, que obtienen estos fármacos de sus prescriptores o de traficantes que se abastecen de prescriptores, farmacias o incluso *on-line*.

## Marihuana

¡Coloca incluso sin inhalarla! Las acciones de la marihuana y su ingrediente activo Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) sobre los receptores cannabinoides en los circuitos de la recompensa se muestran en la Figura 14-7; se trata de las zonas donde los cannabinoides endógenos son utilizados de forma natural como neurotransmisores retrógrados. Las preparaciones de cannabis se fuman para liberar cannabinoides que interactúan con los receptores de cannabinoides del propio cerebro para desencadenar la liberación de dopamina del sistema de recompensa mesolímbico (Figura 14-7). Hay dos receptores cannabinoides conocidos: $CB_1$ (en el cerebro, acoplado mediante proteínas G y modula adenilato ciclasa y canales iónicos) y $CB_2$ (en el sistema inmune predominantemente). El receptor $CB_1$ puede mediar no solo las propiedades de refuerzo de la marihuana sino también las del alcohol y en cierto grado las de otras sustancias psicoactivas (incluyendo algunos alimentos). La anandamida es uno de los endocannabinoides y miembro de una clase química de neurotransmisores que no es monoamina, ni aminoácido, ni péptido: es un lípido, concretamente miembro de una familia de ácidos grasos (etanolamidas). La anandamida comparte la mayoría, aunque no todas, las propiedades farmacológicas del THC, dado que sus acciones en los receptores cannabinoides cerebrales no solo son mimetizadas por el THC sino también antagonizadas en parte por el antagonista selectivo del receptor canabinoide cerebral $CB_1$ rimonabant.

Con las dosis de intoxicación habituales, la marihuana produce una sensación de bienestar, relajación, cordialidad, pérdida de la conciencia del tiempo incluyendo confusión entre el pasado y el presente, ralentización de los procesos del pensamiento, deterioro de la memoria a corto plazo y la sensación de lograr una capacidad de discernimiento o reflexión especial. A altas dosis, la marihuana puede inducir pánico, *delirium* tóxico y raramente, psicosis. Una complicación de su uso a largo plazo es el "síndrome amotivacional" en consumidores frecuentes. Este síndrome se observa predominantemente en consumidores de grandes cantidades a diario y se caracteriza por la aparición de una disminución del impulso y la ambición, y por tanto "falta de motivación". También se asocia con otros síntomas de deterioro social y ocupacional, incluyendo reducción del intervalo de atención, escasa capacidad de juicio, facilidad para distraerse, deterioro de la capacidad de comunicación, introversión, y efectividad disminuida en situaciones interpersonales. Los hábitos personales pueden deteriorarse y puede haber una pérdida de reflexividad e incluso una sensación de despersonalización. Otro aspecto negativo de la marihuana es que podría precipitar la esquizofrenia en individuos vulnerables a esta enfermedad, o bien anticipar su aparición o exacerbar la enfermedad ya establecida cuando se abusa de la marihuana y en mayor medida que con cualquier otra droga o fármaco de abuso.

## Alucinógenos

Los alucinógenos son un grupo de agentes que actúan en las sinapsis serotoninérgicas del sistema de la recompensa (Figura 14-19). Producen una intoxicación, a veces llamada "viaje" (del inglés "*trip*"), asociada con cambios en experiencias sensoriales, incluyendo ilusiones visuales, alucinaciones y una conciencia aumentada de los pensamientos y los estímulos externos e internos. Estas alucinaciones se producen con un claro nivel de conciencia y en ausencia de confusión y pueden ser *psicodélicas* y *psicoticomiméticas*. *Psicodélico* es el término para una conciencia sensorial aumentada y la experiencia subjetiva de que la mente de uno se expande, que uno está en unión con toda la humanidad o el universo, como una especie de experiencia religiosa. *Psicótico-mimético* significa que la experiencia mimetiza un estado de psicosis, pero la semejanza entre un viaje y la psicosis es superficial en el mejor de los casos. Los estimulantes cocaína y anfetaminas, junto con la droga de discoteca fenciclidina (PCP) mimetizan la psicosis mucho más genuinamente (Capítulo 4). La intoxicación por alucinógenos incluye ilusiones visuales, "estelas" visuales donde la imagen se extiende en rayas como si se moviera alrededor de una estela visual, macropsia y micropsia, labilidad afectiva y emocional, enlentecimiento subjetivo del tiempo, la sensación de que los colores son oídos y de que los sonidos son vis-

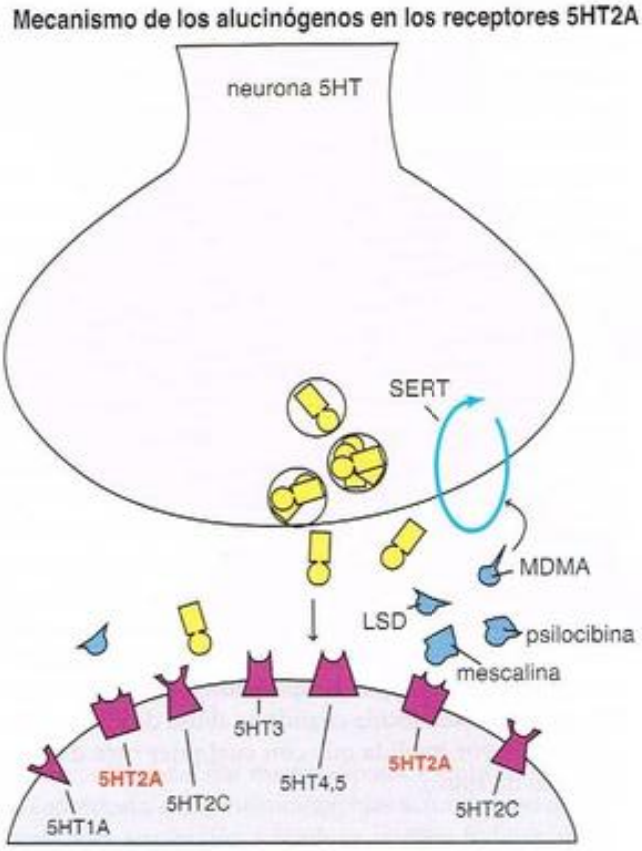



**Figura 14-19. Mecanismo de los alucinógenos en los receptores $5HT_{2A}$.** Aquí se muestra la acción primaria de las drogas alucinógenas como el LSD, la mescalina, la psilocibina y el MDMA: concretamente el agonismo de los receptores $5HT_{2A}$. Los alucinógenos pueden tener acciones adicionales en otros receptores serotoninérgicos (particularmente $5HT_{1A}$ y $5HT_{2C}$) y en otros sistemas de neurotransmisores, y el MDMA en particular también puede bloquear el transportador de serotonina (SERT).

tos, intensificación de la percepción sonora, despersonalización y desrealización, manteniendo todavía un estado de completa lucidez y alerta. Otros cambios pueden incluir juicio alterado, miedo a perder la cabeza, ansiedad, náuseas, taquicardia, aumento de la tensión arterial y de la temperatura corporal. No es sorprendente que la intoxicación por alucinógenos pueda causar lo que es percibido como un ataque de pánico, lo que a menudo es llamado "mal viaje". Conforme avanza la intoxicación, uno puede experimentar un estado de confusión aguda *(delirium)* con desorientación y agitación. Esto puede evolucionar hasta una psicosis abierta, con delirios y paranoia.

Los alucinógenos comunes incluyen dos clases principales de agentes. La primera clase se parece a la serotonina (indolalquilaminas) e incluyen los alucinógenos clásicos LSD (dietilamina del ácido dlisérgico), psilocibina, y dimetiltriptamina (DMT) (Figura 14-19). La segunda clase de agentes se parece a la noradrenalina y la dopamina y se asocian también a la anfetamina (fenilalquilaminas) e incluyen la mescalina, DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina) y otras. Recientemente, la química sintética ha traído algunas nuevas "drogas de diseño" como el MDMA (3,4-metilen-dioximetanfetamina) y "Foxy" (5-metoxi-diisopropiltriptamina). Son tanto estimulantes como alucinógenos y producen un estado subjetivo complejo a veces referido como "éxtasis", que también es llamado por los abusadores MDMA. El MDMA produce euforia, desorientación, confusión, sociabilidad aumentada, una sensación de empatía y reflexividad personal aumentada.

Los alucinógenos tienen interacciones muy complicadas con los sistemas de neurotransmisores, pero una de las más prominentes es una acción común como agonista en los lugares de los receptores $5HT_{2A}$ (Figura 14-19). Los alucinógenos tienen ciertamente efectos adicionales sobre otros receptores 5HT (especialmente los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ y los receptores $5HT_{2C}$) y también en otros sistemas de neurotransmisores, especialmente noradrenalina y dopamina, pero la importancia relativa de estas otras acciones es menos conocida. El MDMA también parece ser un potente inhibidor del transportador de serotonina (SERT) y es también un liberador de serotonina. El MDMA y muchas otras drogas relacionadas estructuralmente pueden incluso destruir los terminales axónicos serotoninérgicos. Sin embargo, la acción que parece explicar el mecanismo común para la mayoría de los alucinógenos es la estimulación de los receptores $5HT_{2A}$.

Los alucinógenos pueden producir una tolerancia increíble, a veces después de una sola dosis. Se hipotetiza que la desensibilización de los receptores $5HT_{2A}$ subyace a esta rápida tolerancia clínica y farmacológica. Otra dimensión única del abuso de alucinógenos es la producción de "*flashbacks*", concretamente la recurrencia espontánea de algunos de los síntomas de la intoxicación que dura desde unos pocos segundos a varias horas, pero en la ausencia de administración reciente de alucinógenos. Esto ocurre de días a meses después de la última experiencia con drogas y aparentemente puede precipitarse por numerosos estímulos ambientales. El mecanismo psicofarmacológico subyacente a los *flashbacks* es desconocido, pero su fenomenología sugiere la posibilidad de la adaptación neuroquímica del sistema serotoninérgico y de sus receptores que se asocia a una tolerancia inversa de una larga duración increíble. De forma alternativa los *flashbacks* pueden ser una forma de condicionamiento emocional grabado en la amígdala y luego desencadenados con una experiencia emocional posterior, que ocurre cuando uno no está tomando alucinógenos; sin embargo, revive la memoria de lo que ocurrió durante la intoxicación. Esto puede precipitar una cascada completa de sensaciones que ocurrieron durante la intoxicación con alu-

cinógenos y es análogo al tipo de reexperiencia tipo *flashback* que ocurre sin drogas en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

## Drogas de discoteca y otras

La **fenciclidina (PCP) y la quetamina** tienen acciones en las sinapsis del glutamato en el sistema de la recompensa (Figura 14-7 y 7-91). Ambas actúan como antagonistas de los receptores del NMDA, uniéndose a una zona en el canal de calcio (ver comentario en el capítulo 4 y Figura 4-28). Ambos fueron desarrollados originalmente como anestésicos. La PCP demostró ser inaceptable para este uso porque induce una experiencia única psicoticomimética/alucinatoria muy similar a la esquizofrenia. La hipoactividad de receptor NMDA que es causada por la PCP ha llegado a ser un modelo para las anormalidades postuladas del mismo neurotransmisor que subyacen en la esquizofrenia (ver comentario en el Capítulo 4 y Figura 4-28). La PCP causa intensa analgesia, amnesia y delirium, acciones estimulantes tanto como depresoras, marcha tambaleante, lenguaje farfullante y una forma peculiar de nistagmo (nistagmo vertical). Un grado mayor de intoxicación puede causar catatonia (excitación alternante con estupor y catalepsia), alucinaciones, delirios, paranoia, desorientación y pérdida de la capacidad de juicio. La sobredosis puede incluir coma, temperatura extremadamente alta, convulsiones y destrucción muscular (rabdomiólisis).

Su análogo estructuralmente y con un mecanismo asociado, la quetamina, se usa todavía como anestésico, pero causa muchas menos experiencias psicoticomiméticas/alucinatorias. Sin embargo, hay gente que abusa de la quetamina, una de las "drogas de discoteca" a veces llamada "*special K*" en inglés. Curiosamente, las perfusiones subanestésicas de quetamina han demostrado repetidamente que pueden reducir los síntomas de depresión en depresión unipolar resistente al tratamiento y en depresión bipolar y reducir los pensamientos suicidas (ver explicación en el Capítulo 7, Figuras 7-90 a 7-93).

El **gamma-hidroxibutirato (GHB)** queda explicado extensamente en el Capítulo 11 como tratamiento para la narcolepsia/cataplexia. En ocasiones, también se abusa de él por parte de sujetos que buscan "colocarse" o por abusadores sexuales que quieren intoxicar a sus citas (el GHB es una de las drogas denominadas "*date rape*" en inglés, en alusión a su utilización buscando la violación en la primera cita. El mecanismo de acción de GHB es como agonista de sus propios receptores de GHB y en los receptores $GABA_B$ (ilustrado en la figura 11-27).

Los **inhalantes** como el tolueno podrían ser liberadores directos de dopamina en el *nucleus accumbens*. Las denominadas "**sales de baño**" son estimulantes sintéticos que suelen incorporar el ingrediente activo metilenodioxipirovalerona (MDPV) aunque también pueden contener mefedrona o mehilona. También se los conoce como "abono para plantas" y al igual que otros estimulantes, pueden tener efectos de refuerzo pero también causar agitación, paranoia, alucinaciones, conducta suicida y dolor torácico.

## La obesidad como trastorno impulsivo-compulsivo

¿Se puede llegar a ser adicto a la comida? ¿Pueden los circuitos cerebrales hacernos comer? Aunque la adicción a la comida aún no está aceptada como diagnóstico formal, parece que cuando los estímulos externos actúan como activadores de hábitos alimenticios maladaptativos que se realizan a pesar de una aparente saciedad y consecuencias de salud adversas, esto define una compulsividad y un hábito, con la formación de conductas alimenticias aberrantes de una forma similar a la drogadicción (Tabla 14-4). La ingesta compulsiva de comida en obesidad y en el

**Tabla 14-4** Adicción a la comida: ¿es la obesidad un trastorno impulsivo-compulsivo?

| Obesidad, apetito, ingesta y las dimensiones de impulsividad/compulsividad |
|---|
| Recompensa reforzada por comida/motivación reforzada e impulso para ingerir alimentos |
| Cantidades cada vez mayores de alimentos para mantener la saciedad, tolerancia |
| Falta de control sobre la ingesta –no se puede parar |
| Gran cantidad de tiempo dedicado a comer |
| Condicionamiento y hábitos para la comida y elementos relacionados |
| Malestar y disforia cuando se está a dieta |
| Comer demasiado rápido o demasiada cantidad cuando no se tiene hambre, hasta el punto de quedar incómodamente lleno |
| Sobrealimentación mantenida a pesar del conocimiento de consecuencias físicas y psicológicas adversas causadas por una ingesta excesiva |
| Comer solo, sentirse asqueado con uno mismo, culpable o deprimido |
| La ingesta compulsiva puede darse con o sin purga |
| La bulimia es la ingesta compulsiva con sentimiento de asco hacia uno mismo y purgas que llevan a intentos para evitar el aumento de peso mediante ejercicio excesivo, vómito inducido, abuso de laxantes, enemas, o diuréticos |

trastorno de ingesta compulsiva y bulimia, puede reflejarse en un rechazo compulsivo de la comida como en la anorexia nervosa. Este capítulo no ofrece una explicación comprensiva de los trastornos alimenticios sino que trata solo aspectos de la obesidad que en algunos casos podrían encajar con el constructo de un trastorno impulsivo-compulsivo y cómo algunos de los nuevos tratamientos para la obesidad podrían ayudar en esos casos.

¿Cuándo podemos decir que nuestra forma de comer es una opción de estilo de vida y cuándo que es un trastorno impulsivo-compulsivo? La obesidad se define por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30) y no por ninguna conducta asociada. No todas las personas que son obesas tienen una compulsividad alimenticia, dado que la obesidad está también relacionada con factores genéticos y de estilo de vida como el ejercicio, la ingesta calórica y los alimentos que se toman y su contenido específico (grasa, carbohidratos, vitaminas y otros componentes). Solo son las formas de obesidad aparentemente impulsadas por una excesiva inclinación motivacional por la comida y que son mediadas por los circuitos de recompensa las que serían consideradas trastornos impulsivos-compulsivos (Tabla 14-4). Cuando los individuos obesos se enfrentan a elementos relacionados con la comida, presentan una mayor activación cerebral (en comparación con los delgados) en áreas anatómicas que procesan la palatabilidad y una menor activación de los circuitos de recompensa durante la ingesta en sí de comida, de la misma forma que ocurre en la drogadicción.

El apetito/motivación para comer y la cantidad real de comida consumida, pueden estar influenciados por agentes psicofarmacológicos centralmente activos en muchos individuos. Por ejemplo, varios fármacos de abuso conocidos reducen el apetito, especialmente los estimulantes y la nicotina. El bupropion, la naltrexona, el topiramato y la zonisamida han demostrado, anecdóticamente, causar pérdida de peso en pacientes que toman estos agentes por otros motivos. Por el contrario, la marihuana y algunos antipsicóticos atípicos (ver Capítulo 5 y Figura 5-41) en realidad estimulan el apetito y causan aumento de peso. La base neurobiológica del comer y el apetito está claramente relacionada con el hipotálamo (Figuras 14-20A a 14-20G) y con las conexiones que establecen los circuitos hipotalámico con las vías de recompensa (Figuras 14-2 a 14-4). La investigación actual intenta aclarar la

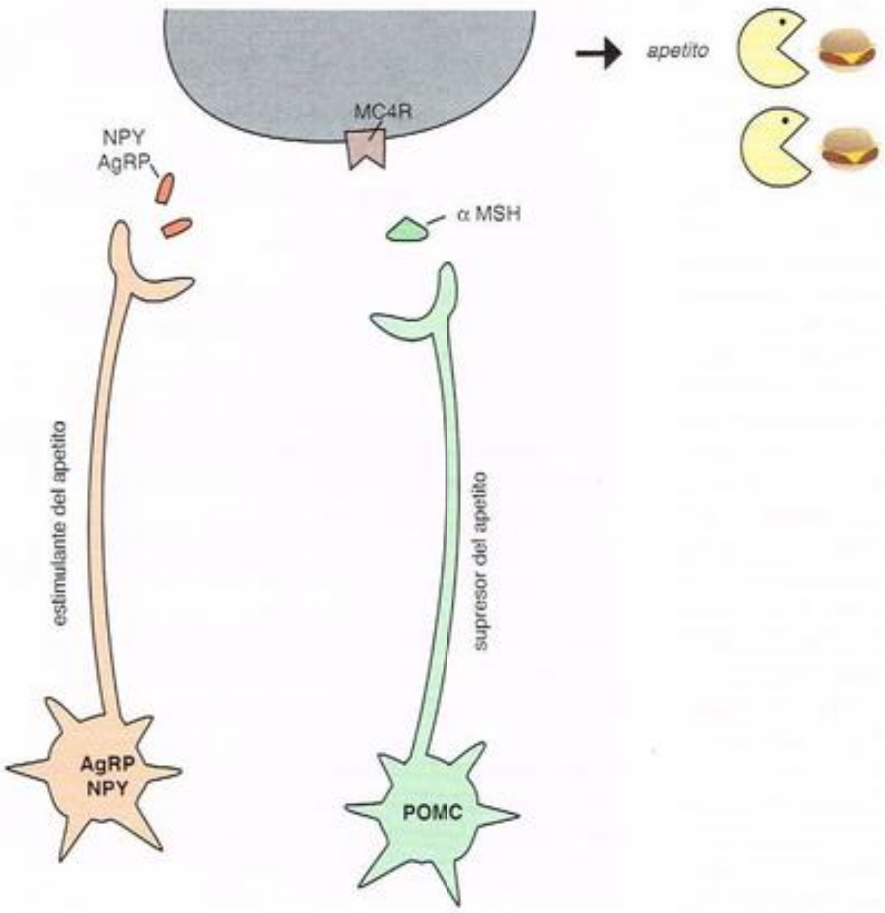



**Figura 14-20A. Los péptidos regulan el apetito en el hipotálamo.** El apetito es regulado por el equilibrio entre una *vía de estimulación del apetito* (a la izquierda) que libera péptido relacionado con agouti (AgRP) y neuropéptido Y (NPY) y una *vía de supresión del apetito* (a la derecha) que libera la hormona estimuladora de α-melanocitos (α-MSH). La neuronas de supresión del apetito producen el precursor pro-opiomelanocortina (POMC), que se descompone en α-MSH, que a su vez se une a receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir el apetito. Aquí se muestra que no hay ocupación de MC4R por α-MSH, y por tanto estimulación de apetito.

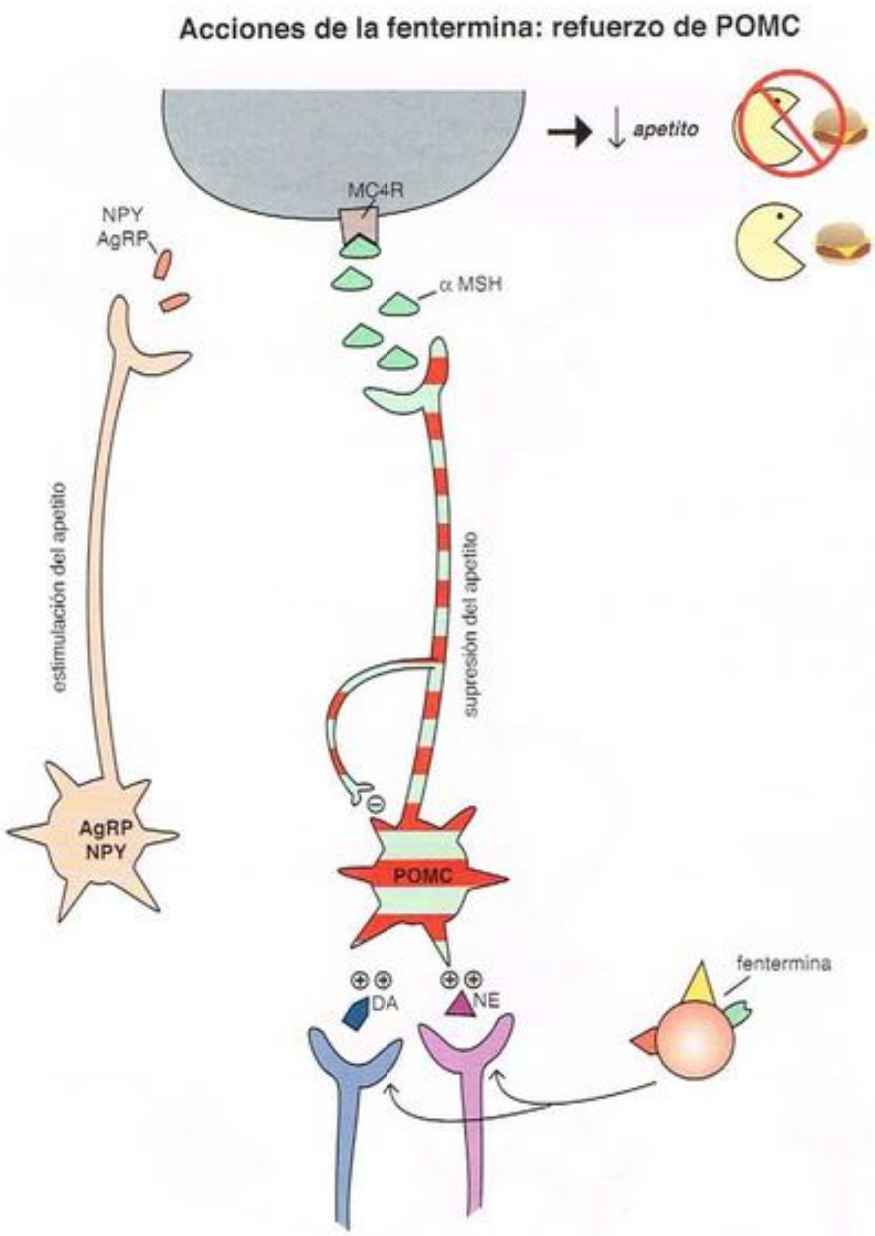



**Figura 14-20B. Acciones de la fentermina.** La fentermina aumenta la dopamina (DA) y norepinefrina (NE) en el hipotálamo mediante el bloqueo de los transportadores de recaptación de norepinefrina y dopamina (NET y DAT, respectivamente). El aumento de *input* de DA y NE sobre las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC) en las *vías de supresión del apetito* activa parcialmente las neuronas POMC (mostrado como color intercalado a la derecha), provocando un aumento de liberación de la hormona α estimuladora del melanocito (α-MSH), que se une a receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir el apetito parcialmente.

función de una larga lista de reguladores hipotalámicos clave en el control de la comida: orexina (que también regula el sueño y se trata en Capítulo 11 y se ilustra en las Figuras 11-21 a 11-23), hormona α estimuladora de melanocitos (α-MSH), neuropéptido Y, péptido relacionado con agouti (todos ilustrados en las Figuras 14-20A a 14-20G) y muchos más, incluyendo leptina, ghrelina, adiponectina, hormona de concentración de la melanina, colecistoquinina, insulina, glucagon, citoquinas, cocaína- y péptidos de transcripción regulada de anfetamina (CART), galanina y otros.

Así, el hipotálamo sirve como centro cerebral que controla el apetito utilizando un complejo conjunto de circuitos y reguladores. Una formulación de cómo el hipotálamo lo hace es la noción de que hay una vía principal de estimulación del apetito cuyas acciones están mediadas por dos péptidos (neuropéptido Y y proteína relacionada con agouti) (Figura 14-20A). En contraposición, hay una vía principal de supresión del apetito cuyas acciones son mediadas por neuronas proopiomelanocortina (POMC) que conforman el péptido POMC; el POMC puede ser descompuesto en β-endorfina o en hormona α estimuladora de melanocito (α-MSH). El α-MSH interactúa con receptores de melanocito 4 (MC4Rs) para suprimir el apetito (Figura 14-20A). El aumento de peso puede ocurrir por una excesiva actividad de la vía de es-

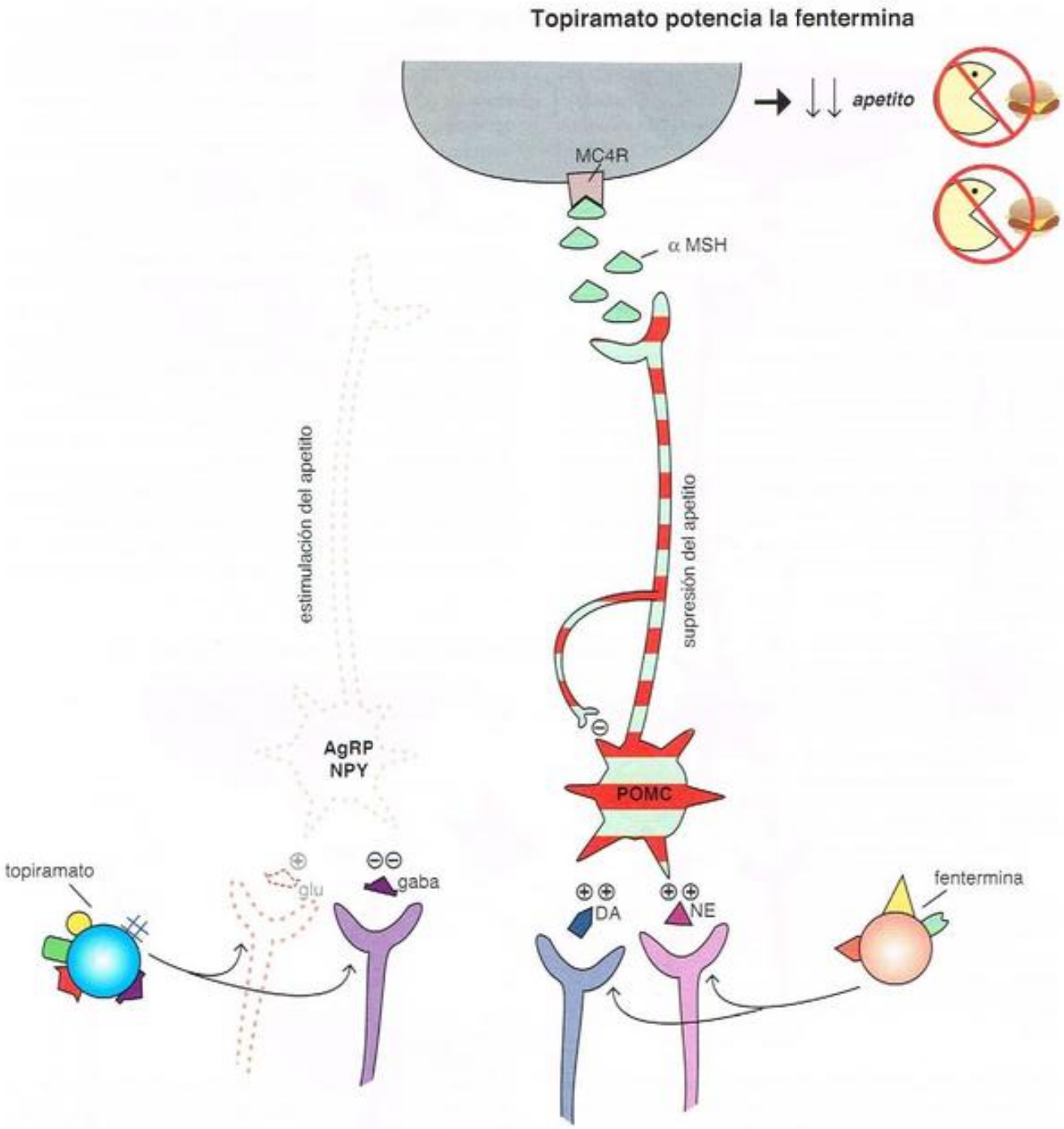



**Figura 14-20C. Topiramato potencia las acciones de la fentermina.** El topiramato, hipotéticamente, inhibe la vía de estimulación del apetito a la izquierda reduciendo el *input* glutamatérgico excitatorio y aumentando el *input* GABA-érgico inhibitorio (mostrado con neuronas difuminadas a la izquierda). Combinando esto con las acciones de la fentermina (a la derecha) que estimulan la *vía de supresión del apetito* (mostrado como color intercalado y también mostrado en la Figura 14-20B), tiene lugar un efecto sinérgico y reforzado sobre el apetito y sobre la pérdida de peso, permitiendo el empleo de dosis menores y más tolerables de fentermina y topiramato.

timulación del apetito, por una actividad deficiente de la vía de supresión del apetito, o ambos.

Hay varios nuevos tratamientos para la obesidad, definida como IMC ≥ 30 (o por tener sobrepeso, con un IMC ≥ 27 más diabetes, hipertensión, o dislipidemia), y no definido por conductas compulsivas/adictivas, que ya están aprobados o en su última fase de ensayos clínicos. Un nuevo tratamiento para la obesidad dirigido a múlti-

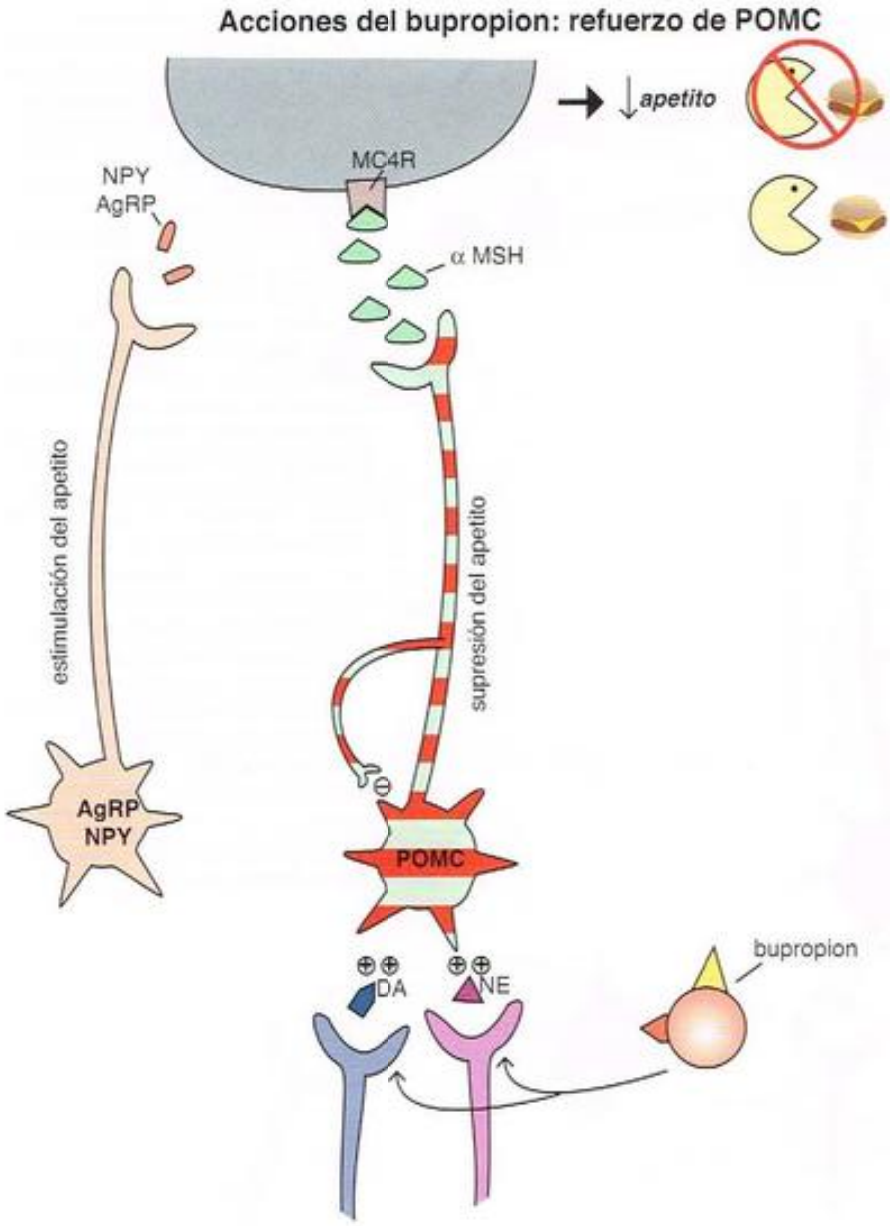



**Figura 14-20D. Acciones del bupropion.** El antidepresivo y antitabáquico, bupropion, podría tener efectos en el centro del apetito del hipotálamo también. El bupropion aumenta la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) en el hipotálamo mediante el bloqueo de de la recaptación de los transportadores de norepinefrina y dopamina (NET y DAT, respectivamente), tal como se muestra en la Figura 14-20B, pero quizá con menos solidez. El aumento de *input* de DA y NE sobre las neuronas de pro-opiomelanocortina (POMC) en la *vía de supresión del apetito* activa parcialmente las neuronas POMC (mostrado como color intercalado a la derecha) provocando un aumento de liberación de la hormona α estimulante del melanocito (α-MSH), que se une a receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir el apetito parcialmente (comparar con Figura 14-20B). Las acciones del bupropion en la vía de supresión del apetito, sin embargo, quedan mitigadas porque la estimulación de neuronas POMC también activa un circuito de *feedback* negativo mediado por endorfina/opioide endógeno (también con fentermina y mostrado en la Figura 14-20B).

ples zonas en estas vías hipotalámicas del apetito es la combinación del estimulante fentermina, ya aprobado como monoterapia para el tratamiento de la obesidad, con el anticonvulsivo topiramato (**fentermina/topiramato ER, o Qsymia®**). La fentermina actúa de forma muy similar a la anfetamina, bloqueando el transportador de dopamina (DAT) y el transportador de norepinefrina (NET) y, a altas dosis, el transportador de monoamina vesicular (VMAT) (ver explicación del mecanismo de acción de anfetamina en Capítulo 12 y la ilustración en las Figuras 12-28 a 12-31). Cuando los estimulantes como fentermina aumentan la dopamina y norepinefrina en el hipotálamo, reducen el apetito y causan pérdida de peso. Una hipótesis es que lo hacen estimulando las neuronas POMC para la liberación de α-MSH en el hipotálamo (Figura 14-20B). Sin embargo, cuando se administra de manera aislada en dosis adecuadas para suprimir el apetito (Figura 14-20B), hay algunas limitaciones en el empleo de la fentermina. Por ejemplo, la tolerancia a fentermina normalmente se desarrolla con el tiempo, y a menudo se recupera el peso. También, la fentermina actúa simultáneamente sobre la dopamina en los circuitos de recompensa y tiene el riesgo de provocar abuso o adicción. Otros efectos noradrenérgicos relacionados con la dosis de fentermina pueden provocar aumento de las pulsaciones y de la tensión arterial, y complicaciones cardiovasculares, especialmente en pacientes obesos vulnerables con enfermedad cardiovascular.

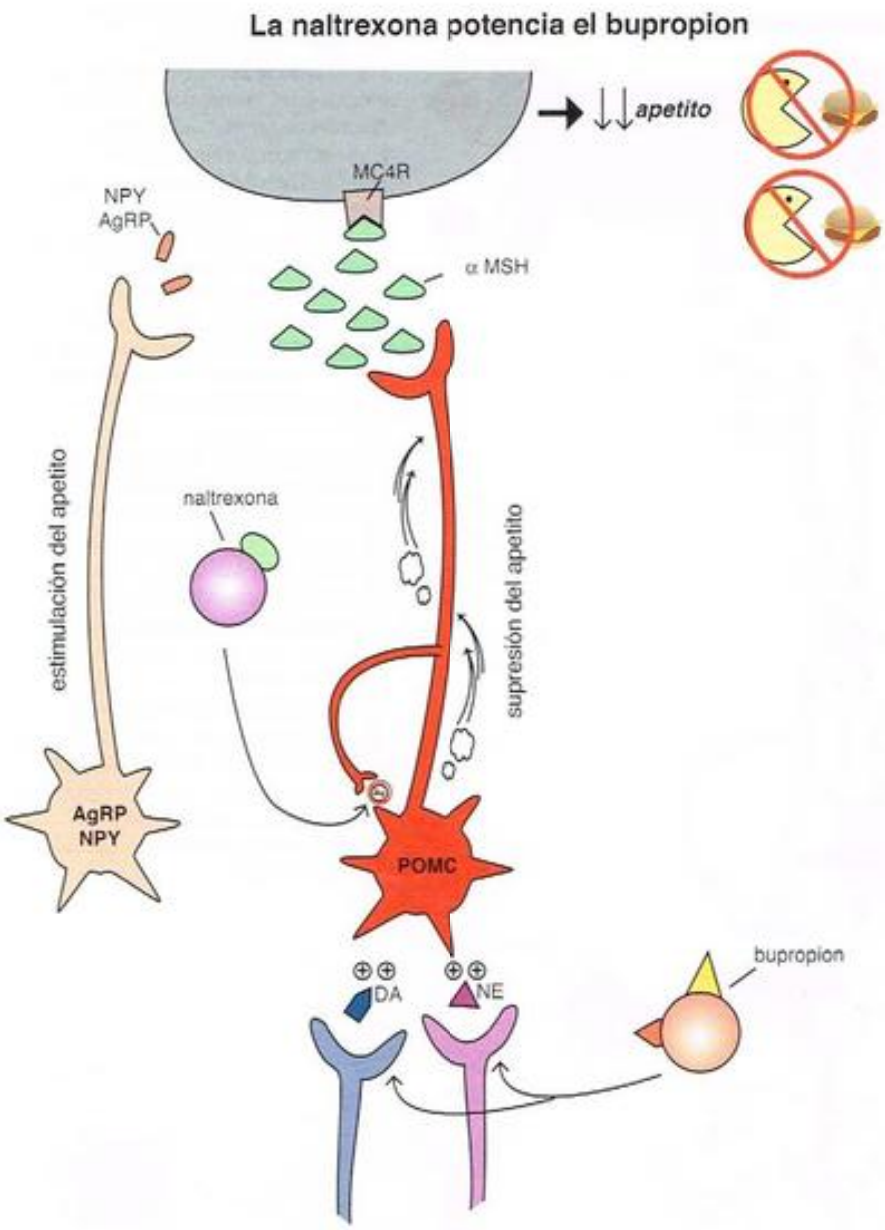



**Figura 14-20E. La naltrexona potencia las acciones del bupropion.** Tanto la naltrexona como el bupropion aislados pueden dar lugar a pérdida de peso. Sin embargo, la combinación de naltrexona y bupropion tiene un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso que sobrepasa la monoterapia con cualquiera de los agentes por acciones farmacológicas duales sobre la *vía de supresión del apetito*. Es decir, la naltrexona bloquea el circuito de *feedback* negativo endógeno mediado por opioide que normalmente limita la activación de neuronas de pro-opiomelanocortina (POMC) en la vía de supresión del apetito (mostrado en la Figura 14-20D con una sola neurona abierta a la derecha). Con este *feedback* negativo eliminado por la administración de naltrexona, el bupropion puede aumentar más fácilmente la activación de neuronas POMC (mostrado aquí como una neurona al rojo vivo a la derecha), dando lugar a niveles muy elevados de hormona α de estimulación de melanocito (α-MSH), que se une más sólidamente a los receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir con más potencia el apetito y causar pérdida de peso.

Una solución a estas limitaciones de la monoterapia con fentermina ha sido reducir la dosis de fentermina y reforzar sus acciones añadiendo el agente topiramato. En el producto de combinación fentermina/topiramato ER, la dosis de fentermina solo es entre un cuarto y la mitad de lo que se prescribe normalmente cuando la fentermina es administrada como monoterapia para el tratamiento de la obesidad. Esto mitiga los potenciales efectos secundarios cardiovasculares y de refuerzo. Al combinarla con el topiramato, la eficacia de la fentermina a bajas dosis no se pierde y de hecho es reforzada por su sinergia con los mecanismos del topiramato (Figura 14-20C). El topiramato, que ha demostrado reducir el peso como "efecto secundario" cuando se prescribe para los tratamientos aprobados de epilepsia o migraña, lo hace mediante unos mecanismos todavía poco claros, probablemente relacionados con la potenciación de acciones inhibitorias de GABA y la reducción de acciones excitatorias de glutamato vía acciones más directas sobre diversos canales iónicos regulados por voltaje (Figura 14-20C). El topiramato también inhibe la enzima anhidrasa carbónica, aunque aún no se entiende bien la contribución de esto a las acciones terapéuticas del topiramato en la obesidad. Teóricamente, el topiramato actuaría para reducir la estimulación glutamatérgica y para reforzar la inhibición GABAérgica en la vía de estimulación del apetito (Figura 14-20C), resultando en una *inhibición*

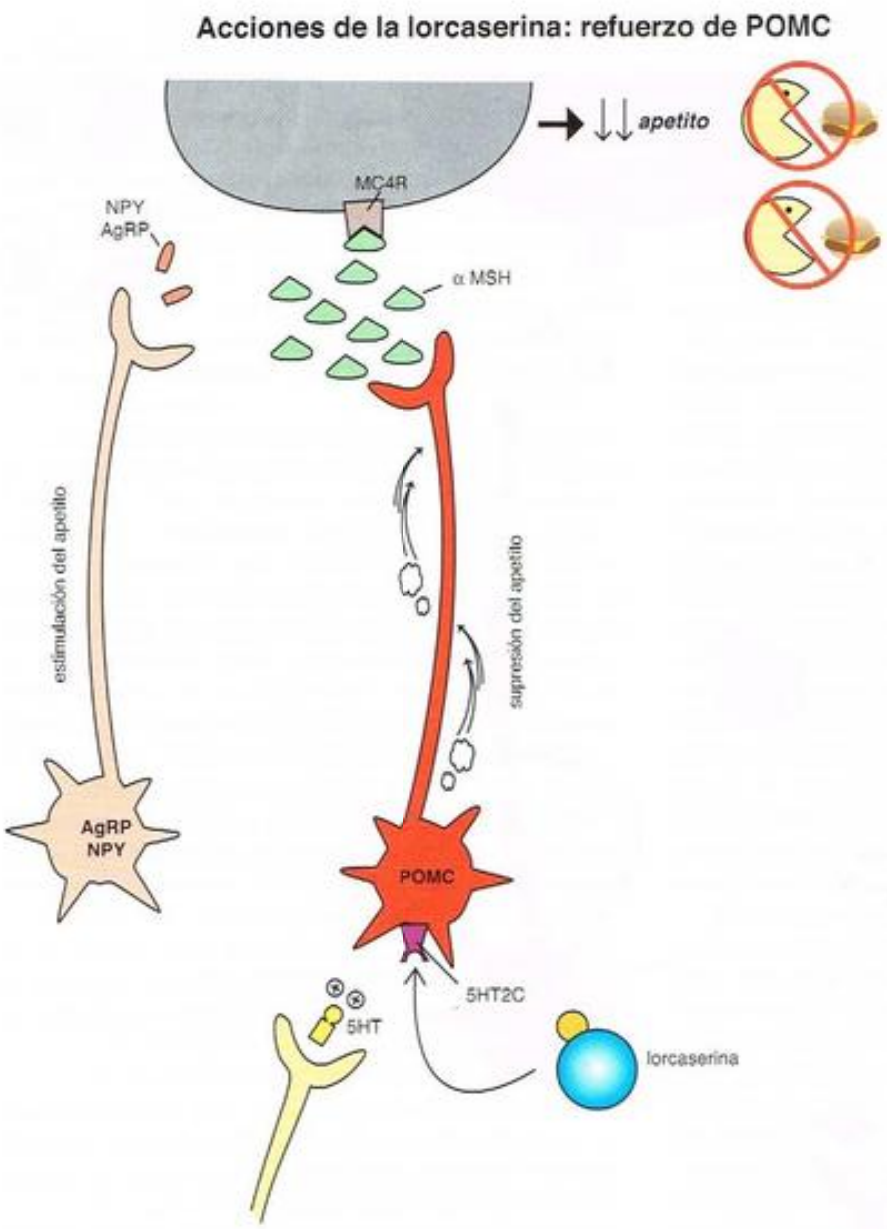



**Figura 14-20F. Acciones de la lorcaserina.** El agonista de serotonina $5HT_{2C}$ lorcaserina ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la obesidad. La lorcaserina, hipotéticamente, se une a receptores $5HT_{2C}$ en las neuronas de proopiomelanocortina (POMC) la *vía de supresión del apetito*, activando las neuronas POMC y dando lugar a liberación de la hormona α estimuladora de melanocito (α-MSH), que se une a los receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir sólidamente el apetito.

neta de esta vía. Este tipo de acción establecería sinergias con activación simultánea de la vía de supresión del apetito mediante fentermina (Figuras 14-20B y 14-20C), para producir un resultado más sólido y duradero sobre la supresión del apetito que con cualquier fármaco aislado. Hasta el momento, este parece ser el caso. También, la tolerabilidad del topiramato es reforzada al reducir su dosis por debajo de lo empleado para epilepsia o migraña, o incluso para su uso fuera de ficha como monoterapia para pérdida de peso. Además, el topiramato es administrado en una formulación de liberación controlada de modo que se reducen los niveles pico de fármaco en plasma y así la sedación.

La fentermina/topiramato ER en ensayos clínicos demostró pérdida de peso asociada a la dosis, desde 6% a 9% sobre placebo, con en torno a dos tercios de pacientes obesos que perdieron por lo menos 5% de su peso (solo el 20% de pacientes obesos perdieron este porcentaje con placebo) a las 12 semanas. Algunos pacientes no llegan a responder, y la pérdida de peso puede ser modesta, no conociéndose los resultados a largo plazo. Además, el componente topiramato es potencialmente teratogénico para pacientes embarazadas. Sin embargo, esta combinación promete ser muy útil en la gestión de la obesidad.

Otro producto de combinación que actúa sobre múltiples mecanismos psicofarmacológicos simultáneos para la obesidad es **bupropion/naltrexona (Contrave®)**, en la última fase de ensayos clínicos a fecha de la presen-

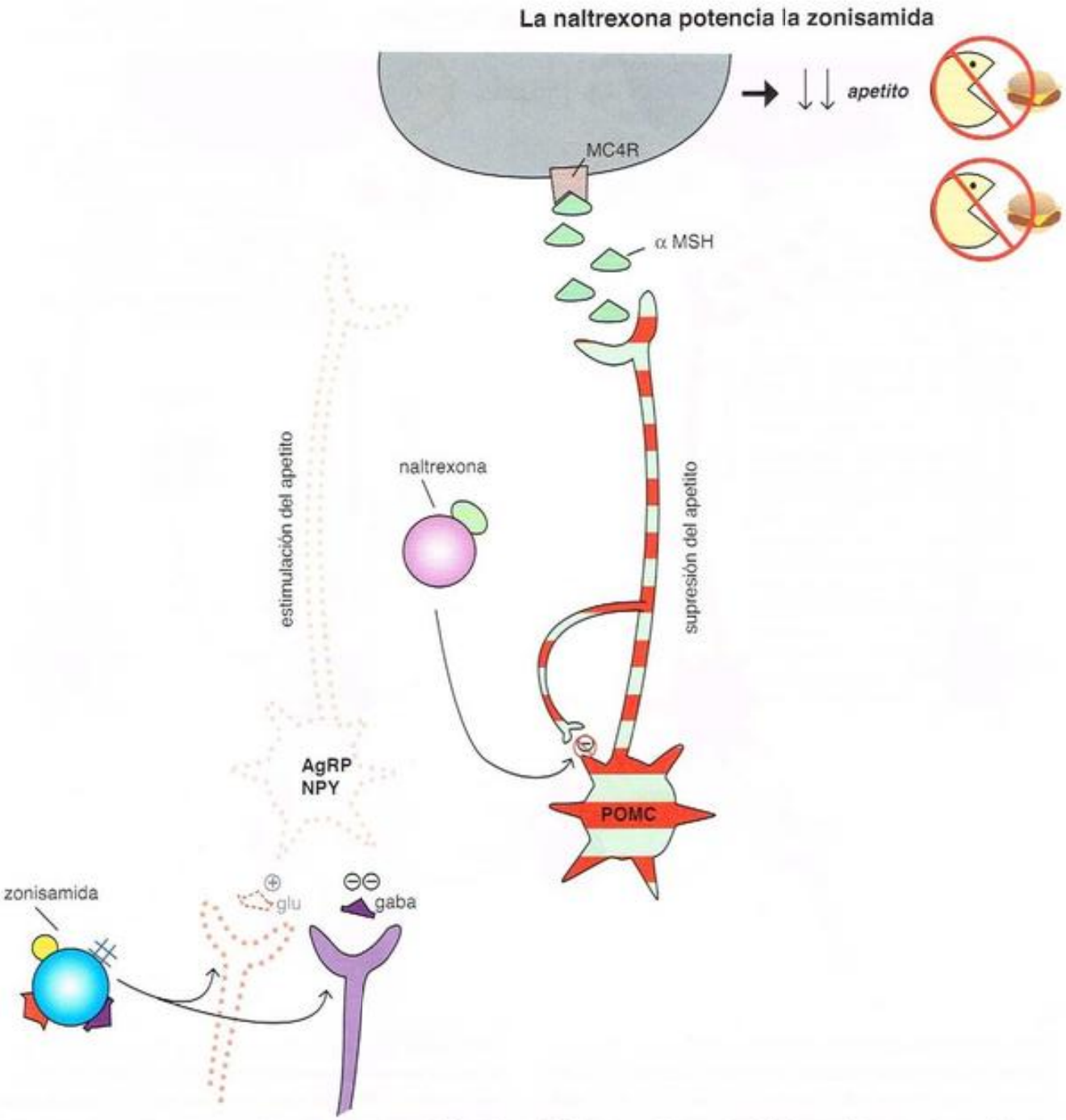



**Figura 14-20G. La naltrexona potencia las acciones de la zonisamida.** El anticonvulsivo zonisamida tiene acciones en el centro del apetito del hipotálamo similares a las del topiramato (Figura 14-20C). La zonisamida, hipotéticamente, reduce el *input* excitatorio glutamatérgico y aumenta el *input* inhibitorio GABAérgico en las neuronas de la *vía de estimulación del apetito*, dando lugar a menos producción de neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con agouti (AgRP) y disminuye la estimulación del apetito. La naltrexona elimina el *feedback* negativo endógeno mediado por opioide que normalmente limita la activación de neuronas de proopiomelanocortina (POMC) en la *vía de supresión del apetito* (Figura 14-20E). Con este *feedback* negativo eliminado, los niveles de la hormona α de estimulación de melanocito (α-MSH) se reducen (es decir, desinhibida), dando lugar a supresión del apetito. La combinación de naltrexona y zonisamida está actualmente en investigación como tratamiento potencial de la obesidad y los trastornos alimenticios impulsivos-compulsivos.

te redacción. Hay observaciones anecdóticas de pérdida de peso con bupropion administrado de manera aislada en algunos pacientes (Figura 14-20D). El bupropion no solo es un antidepresivo demostrado (ver Capítulo 7 y Figuras 7-35 a 7-37) sino también un tratamiento demostrado para dejar de fumar (ver explicación al principio de este capítulo y en Figura 14-13), lo que sugiere que las acciones terapéuticas del bupropion se dan, por lo menos en parte, en las vías de recompensa. Por tanto, no es sorprendente que el bupropion pueda tener acciones terapéuticas en trastornos relacionados con adicción a la nicotina, incluyendo posiblemente la obesidad y la adicción a la comida.

El bupropion actúa como inhibidor de la recaptación de norepinefrina–dopamina (NDRI, Capítulo 7, Figuras 7-35 a 7-37). Este mecanismo es similar, aunque menos sólido, al de la anfetamina (Capítulo 12, Figuras 12-28 a 12-31; y también Figura 14-20D) o de la fentermina. Cuando estas acciones NDRI del bupropion ocurren en el hipotálamo, hipotéticamente se refuerza la supresión de apetito mediada por la neurona POMC. Sin embargo, también activa una vía de *feedback* negativo mediada por β-endorfina/opioide endógeno que limita la activación de la neurona POMC por bupropion (Figura 14-20D).

Estudios preclínicos muestran que la adición de naltrexona puede eliminar este *feedback* opioide negativo y potenciar la capacidad del bupropion para aumentar la activación de la neurona POMC. Estas observaciones aportan la explicación racional para las acciones farmacológicas sinérgicas sobre la supresión del apetito y la pérdida de peso que han sido observadas en animales y en ensayos clínicos de obesidad cuando la naltrexona es combinada con el bupropion (Figura 14-20E). La naltrexona, por sí sola, causa una pequeña pérdida de peso en pacientes que la toman para sus usos aprobados en adicción al alcohol y opioides. Sin embargo, cuando una dosis de naltrexona menor de lo generalmente empleado para tratar alcohol o adicción a opioides es combinada en sujetos obesos con una dosis de bupropion dentro del rango general empleado para tratar depresión o para dejar de fumar, el tratamiento de combinación produce una mayor pérdida de peso que cualquier monoterapia aislada. Es de destacar que los sujetos tratados con la combinación presentaron una pérdida de peso mantenida hasta la semana 24, en contraste con una estabilización anterior en pacientes que recibieron bupropion solo. La investigación sobre la seguridad de esta combinación sigue en marcha, con la posibilidad de que sea aprobada pronto para el tratamiento de la obesidad.

Otro tratamiento para la obesidad recientemente aprobado es el agonista de serotonina $5HT_{2C}$ **lorcaserina** (**Belviq®**) (Figuras 14-20F y 14-21). Los receptores $5HT_{2C}$ han sido relacionados desde hace mucho con el apetito, la ingesta de comida y el peso, y los antagonistas $5HT_{2C}$s están relacionados con el aumento de peso, especialmente si son administrados simultáneamente con antihistaminas $H_1$ (que es el caso de muchos antipsicóticos atípicos y de algunos antidepresivos) (Figura 14-21; ver también la explicación en el Capítulo 5 sobre antipsicóticos y Figuras 5-29, 5-39, 5-41 a 5-43 y en el Capítulo 7 sobre antidepresivos y Figuras 7-45, 7-66, 7-67). En línea con la formulación de que el bloqueo de receptores $5HT_{2C}$ está relacionado con el aumento de peso, encontramos la observación de que los animales de ensayos cuyos receptores $5HT_{2C}$ están "KO" también son obesos. De aquí se podría desprender que la acción opuesta sobre los receptores $5HT_{2C}$, concretamente su estimulación con un agonista, estaría relacionada con un apetito reducido, una ingesta de comida reducida y pérdida de peso. Los SSRIs que aumentan la serotonina en todos sus receptores, incluyendo el receptor $5HT_{2C}$, pueden estar asociados con pérdida de peso y pueden ser efectivos en bulimia. La lorcaserina, un agonista selectivo y bien caracterizado de $5HT_{2C}$, podría activar la vía de supresión del apetito POMC (Figuras 14-20F y 14-21B). La lorcaserina tiene acciones sólidas en la reducción de peso a partir de ensayos clínicos con estudios a largo plazo de hasta dos años de duración. La pérdida de peso media para pacientes obesos con lorcaserina fue del 3%-4% sobre placebo. En pacientes obesos que no tenían diabetes de tipo 2, aproximadamente mitad de ellos perdió por lo menos el 5% de su peso, en comparación con un cuarto de los tratados con placebo.

Los futuros tratamientos para la obesidad y los trastornos alimenticios impulsivos-compulsivos podrían incluir otro producto de combinación, concretamente el anticonvulsivo zonisamida más naltrexona (Figura 14-20G), lo que combina algunos de los mecanismos ya expuestos, dado que la zonisamida tiene algunas de las propiedades farmacológicas del topiramato. Los agonistas MC4R de acción directa (Figura 14-20) también están siendo probados para la obesidad, pero podrían estar relacionados con efectos secundarios hipotalámicos y la eficacia de esta estrategia de mecanismo único, como otros mecanismos únicos para el tratamiento de obesidad, podría no ser lo suficientemente sólida. Los inhibidores triples de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina como la tasofensina están asociados con pérdida de peso y están en fase de ensayos clínicos para la obesidad. Algunas medicaciones aprobadas para la diabetes son prometedoras para el tratamiento de la obesidad, incluyendo metformina.

Un tratamiento disponible para la obesidad –orlistat– funciona periféricamente para inhibir la absorción de grasas y no sobre los circuitos de recompensa, aunque puede causar una respuesta aversiva a la ingesta de comidas grasas (diarrea y flato). Sin embargo, el orlistat no se utiliza demasiado porque además no resulta agradable para muchos pacientes. La cirugía bariátrica de diversos

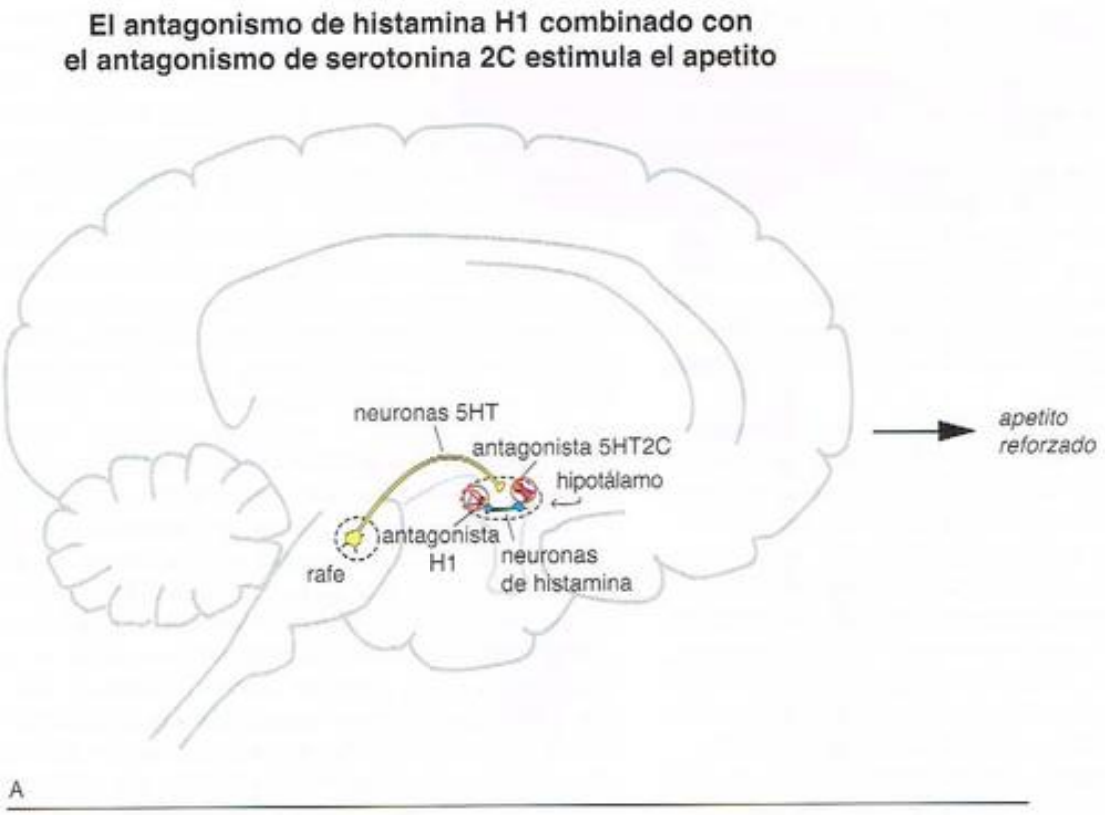



**Figura 14-21. Serotonina $5HT_{2C}$ y apetito.** La combinación del antagonismo de histamina $H_1$ y serotonina $5HT_{2C}$ (A) (presente en muchos antipsicóticos atípicos) puede dar lugar a un apetito reforzado y el consecuente aumento de peso. Contrariamente, las acciones de un agonista $5HT_{2C}$, como lorcaserina (B), dan lugar a supresión del apetito y pérdida de peso.

tipos también es efectiva, particularmente en la obesidad mórbida y cada vez se usa más en obesidad en general, pero tiene riesgos y es costosa. Hay varios tratamientos para la obesidad que han sido retirados del mercado, incluyendo diversos estimulantes, como la efedrina (hipertensión y apoplejía) y el derivado de la anfetamina halogenada fenfluramina (y dexfenfluramina). La fenfluramina se usó originalmente como monoterapia de prescripción y después combinada con fentermina y fue ampliamente usada durante un tiempo en una combinación conocida como *phen-fen*. Sin embargo, la fenfluramina fue retirada del mercado tras detectarse toxicidad valvular cardiaca y pulmonar. La sibutramina (un SNRI a bajas dosis y un triple inhibidor de la recaptación a altas dosis) también fue retirada del mercado por problemas de hipertensión y cardiacos. Algunos estimulantes todavía están disponibles como sustancias controladas (fentermina, dietilpropion) pero no están relacionadas con una pérdida de peso mantenida en la mayoría de personas con monoterapias y también tienen efectos secundarios desde hipertensión hasta abuso potencial en dosis de monoterapia.

## Trastornos impulsivos-compulsivos de la conducta

La conceptualización actual de impulsividad y compulsividad como dimensiones de la psicopatología que traspasan diversos trastornos psiquiátricos apunta a que las propias conductas podrían causar refuerzo y adicción. Las conductas recompensantes y las adicciones a ciertas conductas hipotéticamente comparten los mismos circuitos que la drogadicción (Figuras 14-1 a 14-7). La impulsividad/compulsividad no puede explicar todos los aspectos de diversas y variadas condiciones y la explicación de cómo este constructo podría aplicarse a cada uno de ellos podría resultar una sobresimplificación de trastornos bastante complejos y muy diferentes (Tabla 14-1; Tablas 14-4 a 14-8). Además, la explicación en este capítulo no incorpora otros muchos aspectos únicos de estos trastornos, sus criterios de diagnóstico actuales, los debates sobre la evolución de sus criterios de diagnóstico, o incluso sobre si algunas condiciones pueden ser consideradas trastornos o no. Nosotros nos centramos en los estados psiquiátricos que presentan conductas que son impulsivas (lo que significa que son difíciles de evitar porque la recompensa a corto plazo es elegida sobre la ganancia a largo plazo) o compulsivas (lo que significa que una conducta originalmente de recompensa se convierte en un hábito que es difícil de detener porque reduce los efectos de tensión y abstinencia).

Muchos impulsos pueden convertirse en un trastorno impulsivo-compulsivo cuando tienen lugar en exceso (varios se recogen en la Tabla 14-5). Algunos expertos creen que el **trastorno del juego o ludopatía** debería ser clasificado a la par que la drogadicción, como el único trastorno no relacionado con sustancias en esa categoría. La ludopatía se caracteriza por la repetición de esfuerzos sin éxito para dejar de jugar a pesar de consecuencias adversas, tolerancia (apuestas cada vez más altas), abstinencia psicológica cuando no se juega y alivio cuando se reinicia el juego. La **adicción a internet**, la **piromanía** y la **cleptomanía** no son considerados trastornos reales por muchos, pero pueden implicar una incapacidad de parar la conducta designada (es decir, tiempo en internet, provocar incendios, robar impulsivamente); además, muestran el desarrollo de tolerancia y abstinencia y se constata alivio cuando se reinicia la conducta. Las **parafilias**, consideradas trastornos psiquiátricos, y el **trastorno hipersexual**, en consideración como trastorno psiquiátrico, tienen estas mismas características de impulsividad con transición a compulsividad en una variedad de conductas sexuales.

**Tabla 14-5** ¿Cuándo un impulso se vuelve un trastorno impulsivo-compulsivo?

| |
|---|
| Ludopatía |
| Adicción a Internet |
| Piromanía |
| Cleptomanía |
| Parafilias |
| Trastorno hipersexual |

Muchos trastornos considerados propios del neurodesarrollo tienen la impulsividad/compulsividad como dimensión sintomática. Esto incluye especialmente el TDAH, expuesto extensamente en el Capítulo 12 (ver circuitos relacionados con impulsividad en las Figuras 12-2, 12-5, 12-7, 12-8 y 14-1, 14-2, 14-4). El TDAH es un trastorno impulsivo-compulsivo en el que los tratamientos podrían ser efectivos para la impulsividad. Mientras el aumento de dopamina en el *nucleus accumbens* del estriado ventral con altas dosis rápidamente administradas de estimulantes puede reforzar la acción impulsiva, el aumento de dopamina en los circuitos del córtex orbitofrontal (OFC) con bajas dosis y los estimulantes de liberación lenta puede disminuir la impulsividad y reforzar la capacidad del individuo de decir no a una tentación impulsiva. La impulsividad también puede ocurrir en la **manía** y es particularmente difícil de tratar cuando va de la mano con la TDAH, especialmente en niños. El **autismo** y los trastornos del espectro relacionados podrían estar asociados a la impulsividad y también a conductas compulsivas, estereotipadas. El **síndrome de Tourette** y los **trastornos de tic** relacionados, así como los trastornos de movimientos estereotipados podrían ser principalmente formas de compulsividad (Tabla 14-6).

**Tabla 14-6** ¿Existen trastornos impulsivos-compulsivos del neurodesarrollo?

| |
|---|
| Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) |
| Trastornos espectro del autismo |
| Síndrome de Tourette y trastornos de tics |
| Trastornos de movimientos estereotipados |

**Tabla 14-8** ¿TOC o TIC? ¿Son los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo también trastornos impulsivos-compulsivos?

| |
|---|
| Trastorno obsesivo–compulsivo (TOC) |
| Trastorno dismórfico corporal (TDC) |
| Acaparamiento |
| Tricotilomanía (TTM) |
| Pellizcarse la piel |
| Compra compulsiva |
| Hipocondriasis |
| Somatización |

**Tabla 14-7** ¿Puede la violencia ser un trastorno impulsivo-compulsivo?

| |
|---|
| Trastorno explosivo intermitente |
| Violencia impulsiva en psicosis, manía y trastorno de personalidad *borderline* |
| Conductas autolesivas y parasuicidas /violencia contra uno mismo |
| Trastorno de oposición desafiante |
| Trastorno conductual |
| Trastorno de personalidad disocial |
| Trastorno de personalidad antisocial |
| Psicopatía |

**La agresividad y la violencia** han sido temas controvertidos en psiquiatría (Tabla 14-7). Cuando la violencia es premeditada, insensible y calculada, puede ser criminal, psicopática y depredadora –y este tipo de violencia no sería ni impulsiva ni compulsiva. Sin embargo, la agresividad y la violencia, tanto hacia los demás como hacia uno mismo, están relacionadas con muchos trastornos psiquiátricos (Tabla 14-7) y especialmente cuando la agresividad y la violencia son impulsivas y provocadas fácilmente y sin justificación, estas conductas cada vez más se consideran como una dimensión impulsiva de la psicopatología. La violencia impulsiva puede ocurrir en los **trastornos psicóticos** de muchos tipos, incluyendo la **psicosis inducida por sustancias**, la **esquizofrenia** y **manía bipolar**, y el **trastorno de personalidad *borderline***. El tratamiento de la condición subyacente, a menudo con antipsicóticos, puede ser útil. La agresividad y la violencia en esos trastornos puede ser considerada un desequilibrio entre las señales de "stop" de arriba abajo y los impulsos y señales de "adelante" de abajo arriba, como en otros trastornos impulsivos-compulsivos (Figuras 14-1, 14-2, 14-3). A veces, la agresividad se vuelve más compulsiva, en lugar de manipulativa y planeada, como en algunos casos de autolesión repetitiva en el trastorno de personalidad *borderline*, especialmente en entornos institucionales. Existe un interés renovado por el estado conocido como **trastorno explosivo intermitente** como trastorno impulsivo-compulsivo de agresividad. Podría ser descrito como reacciones repetidas a la frustración con irritabilidad, rabietas y conducta destructiva que no son premeditadas y no van dirigidas a lograr un objetivo tangible (por ej., dinero, poder, intimidación), en ausencia de otros trastorno psiquiátricos que pudieran explicar la agresividad impulsiva. Dado que los individuos con **trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad disocial, rasgos psicopáticos** y **trastorno conductual** tienen una mezcla de agresividad manipuladora y planificada así como de agresividad impulsiva, sería difícil determinar la causa de un episodio concreto de violencia. El **trastorno de oposición desafiante** en niños suele estar relacionados con actos impulsivos, incluyendo verbalizaciones impulsivas y de oposición.

## Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo–compulsivo (TOC) es, en muchos modos, el trastorno impulsivo–compulsivo prototípico, aunque a menudo ha sido considerado como un trastorno de ansiedad (Tabla 14-8). En el TOC, muchos pacientes experimentan una intensa necesidad de realizar actos estereotípicos, ritualísticos, a pesar de tener plena consciencia de la falta de sentido y de lo excesivo de estas conductas y a pesar de no tener un deseo real de obtener el resultado de estas acciones. Los tipos de compulsividad más comunes consisten en hacer comprobaciones y en la limpieza. En el TOC, una inclinación general hacia el hábito podría ser expresada únicamente como evitación, derivándose desde la ansiedad comórbida que informan. En el contexto de alta ansiedad, las respuestas de evitación supersticiosas podrían ofrecer alivio, lo que refuerza la conducta. El estrés y la ansiedad podrían reforzar la formación de hábitos, ya sean positivamente o negativamente motivados. Sin embargo, conforme el hábito se vuelve progresivamente compulsivo, la experiencia de alivio podría dejar de ser el impulso, pasando la conducta a un control externo como respuesta condicionada.

Se suele considerar que las conductas inflexibles excesivas se realizan para neutralizar la ansiedad o el malestar provocado por obsesiones concretas. Paradójicamente, aunque los pacientes de TOC se sientes impulsados a estas conductas, suelen darse cuenta de que son más contraproducentes que útiles. ¿Por qué las realizan entonces? Más que conceptualizar las conductas compulsivas como orientadas a un objetivo para reducir la ansiedad, estos rituales se pueden entender como hábitos provocados de manera no intencionada a partir de un estímulo del entorno.

Ese hipotético aprendizaje de hábito puede ser reducido o invertido con prevención de exposición y respuesta, que conlleva una exposición gradual a los estímulos/situaciones que provocan la ansiedad, y la prevención de las acciones compulsivas de evitación asociadas. Este tipo de terapia cognitivo conductual ejercería su efecto terapéutico al romper el patrón de evitación compulsiva que confiere el control dominante del entorno externo (de modo que, por ejemplo, la visión de una puerta evoque una comprobación) y que también mantiene una ansiedad inapropiada. En lugar de considerar la compulsividad como reacciones conductuales a obsesiones anormales, se podría considerar a la inversa: las obsesiones en el TOC podrían de hecho ser racionalizaciones *post hoc* de impulsos compulsivos de otro modo inexplicables. Los pacientes con TOC tienen una falta constatada de procesamiento eficiente de información en su OFC y falta de flexibilidad cognitiva, y por eso no pueden inhibir sus respuestas/hábitos compulsivos.

El tratamiento de primera línea para el TOC es específicamente con uno de los SSRIss. Aunque los tratamientos de segunda línea con uno de los antidepresivos tricíclicos con propiedades serotoninérgicas, clomipramina, con SNRIs o con inhibidores de la MAO entran en las opciones considerables, la mejor opción para un paciente que ha fracasado con varios SSRIs suele ser probar con dosis muy altas de un SSRI o el refuerzo de un SSRI con un antipsicótico atípico. Los mecanismos de acción de todos estos agentes se explican detalladamente en el Capítulo 7. También se puede considerar el refuerzo de un SSRI con una benzodiazepina, litio o buspirona. Un tratamiento experimental para el TOC es la estimulación cerebral profunda, explicado en el Capítulo 7 para depresión e ilustrado en la Figura 7-76.

En la Tabla 14-8 se recogen numerosos estados relacionados con el TOC. Estos incluyen **acaparamiento** y **compra compulsiva** (no necesariamente considerado trastorno). **Arrancarse el cabello** (**tricotilomanía**) y **pellizcarse la piel compulsivamente** son condiciones que suelen ser mucho más compulsivas que impulsivas. El **trastorno dismórfico corporal** es la preocupación por defectos percibidos en la apariencia personal que causan un conducta repetitiva como mirarse al espejo, acicalarse continuamente, y buscar seguridad. Incluso las preocupaciones por la salud, la función corporal y el dolor tal como existen en la **hipocondriasis** y la **somatización** pueden ser considerados como tipos de obsesiones.

## Resumen

Hemos expuesto la conceptualización actual de la impulsividad y la compulsividad como dimensiones de la psicopatología que traspasan numerosos trastornos psiquiátricos. Las conductas de recompensa y la adicción a las drogas o conductas comparten hipotéticamente los mismos circuitos subyacentes que la impulsividad –definida como conductas que son difíciles de evitar porque se elije la recompensa a corto plazo sobre la ganancia a largo plazo– localizándose en el circuito de recompensa prefrontal ventral estriatal y compulsividad –definida como una conducta inicialmente recompensante que se convierte en un hábito que resulta difícil de detener porque reduce la tensión y los efectos de abstinencia– localizándose en un circuito de inhibición de respuesta motora prefrontal dorsal. En teoría, el fallo de equilibrio entre la inhibición de arriba abajo y los impulsos de abajo arriba es el mecanismo neurobiológico subyacente común de la impulsividad y la compulsividad.

Tanto las sustancias como las conductas pueden estar relacionadas con la impulsividad/compulsividad y son dimensiones de la psicopatología para una amplia variedad de adicciones a sustancias y trastornos psiquiátricos. El capítulo expone la psicofarmacología de la recompensa y los circuitos cerebrales que regulan la recompensa. Hemos intentado explicar los mecanismos psicofarmacológicos de las acciones de diversas drogas de abuso, desde la nicotina al alcohol, y también opioides, estimulantes, hipnóticos sedantes, marihuana, alucinógenos y drogas de discoteca. En el caso de la nicotina y el alcohol, exponemos diversos tratamientos psicofarmacológicos nuevos, incluyendo el agonista parcial selectivo de nicotina $\alpha_4\beta_2$ (APN) vareniclina para dejar de fumar, la naltrexona para la adicción a opioides y al alcohol y el acamprosato para el alcoholismo. La obesidad y su relación con la adicción a la comida y los trastornos impulsivos-compulsivos también queda expuesta junto con numerosos nuevos tratamientos, incluyendo lorcaserina, fentermina/topiramato ER y bupropion/naltrexona. Finalmente, presentamos una serie de trastornos conductuales como trastornos impulsivos–compulsivos potenciales o incluso como adicciones conductuales, incluyendo el juego, el TDAH, la violencia impulsiva, el trastorno de personalidad *borderline*, el trastorno obsesivo–compulsivo y otros muchos.